

TA  
BU

2 | 2007

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland  
Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta  
[www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU\\_tai](http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU_tai)  
 etsi *vapaa sana* -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista  
[http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p\\_db=tab](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab)

Pääkirjoitus	3	Lääkemarkkinointi, mielikuvat ja medikalisaatio <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	Lastenreuman lääkehoito tänään <i>Pekka Lahdenne   Visa Honkanen</i>
	7	Lääkemarkkinoinnin valvonnan vuosi 2006 <i>Tiina Kostainen   Erkki Palva</i>
Uutta lääkkeitä	10	Timotein siitepölyuute <i>Jaana Joensuu</i>
Haittavaikutuksista	12	Haittavuosi 2006 <i>Annikka Kalliokoski   Leena Sommarberg</i>
	15	Biologisten reumalääkkeiden haittavaikutuksista <i>Radhakrishnan Rajaratnam   Marja Forsell</i>
	18	EMEA suosittaa telitromysiinin käytön rajoittamista
	19	Neuroleptioireyhtymä ja venlafaksiini <i>Janne Hukkanen   Hanna Ansakorpi</i>
Lääkekäyttö	21	Vanhukset ja peruskorvatut psyykenlääkkeet <i>Anna Koski-Pirilä</i>
	26	Lääkemyyntien kasvu pysähtynyt <i>Tinna Voipio   Pirkko Paakkari</i>
Biologiset lääkkeet	28	Nanoteknologia lääketieteessä vaatii ohjeistojen uudistamista
	29	Kudoslaitosten valvonta <i>Eeva Leinonen   Jussi Holmalahti</i>
Ex tempore	31	WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelot 55-56
	33	Terveysturvakeskus ohjaa ja valvoo
	34	Tutkijat tyytyväisiä klinisten lääketutkimusten ilmoitusmenettelyyn
	35	Lääkelain patenttipykälät ja lääkevaihto
	35	Uusia julkaisuja
Eläinlääkkeistä	36	Trilostaani <i>Tita-Maria Muhonen</i>
	37	Cephlopex-rokotteen käyttö päättyy



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

## Pääkirjoitus

# Lääkemarkkinointi, mielikuvat ja medikalisaatio

Lääketeollisuutta on luonnehdittu innovatiiviseksi ja markkinointi-intensiiviseksi toimialaksi. Tämä pitää varmasti paikkansa. On myös sanottu, että mitä vähäisempi innovaatio on, sitä suurempaa tai mielikuvia herättävämpää tulee markkinoinnin olla, jos lääkevalmistetta halutaan myydä. Tällekin väittämälle löytyy kokemuseräistä taustaa.

Tuntuu myös siltä, että “maailmassa mikään ei muutu”. Tämän lehden pääkirjoituksessani<sup>1</sup> toivoin 14 vuotta sitten lääketeollisuuden pääsevän eroon markkinoinnin ylilyönneistä vuotta aiemmin annetun EY-direktiivin määräysten seurauksena. Lääketeollisuus oli tuolloin juuri uudistanut omat sisäiset valvontasääntönsä, joita on sittemmin korjailtu useampaankin kertaan. Lääkelaitoksen näkökulmasta odotin – ehkä sinisilmäisesti – että lääkevalvonnan painopistettä ei tarvitsisi siirtää lääkemarkkinoinnin ohjaukseen. Tiina Kostiaisen ja Erkki Palvan katsaus viime vuoden lääkemarkkinoinnin valvontatapauksista kertoo siitä, että valvontatarpeesta ei päästä eroon.

Vaikka tiettyä pelisääntöjen ja toimintakulttuurin selkiintymistä onkin tapahtunut esimerkiksi lääketeollisuuden, lääkäreiden ja apteekkarien välisessä kanssakäymisessä, ovat ongelmat siirtyneet muualle. Yhtäkkiä näyttää siltä, että lääketeollisuuden ensisijaisena tavoitteena on päästä kaikin tavoin “kuluttajan iholle”, myös reseptilääkkeiden markkinoinnissa. Hyvää tarkoittavan sairaus- ja oirelähtöisen viestinnän avulla kuluttajat ohjataan lääkeyhtiöiden nettisivuille ja lääkäreiden vastaanotoille; lääkehän löytyy melkein oireeseen kuin oireeseen. Mielikuvat lääkkeiden arkipäiväisestä tarpeesta normaalissa elämässä ovat osa yhteiskunnan medikalisoitumista. Voi olla, että erektiohäiriöiden lääkkeet ovat tässä suhteessa tunnetuin esimerkki. Muitakin on.

Luulen, että kuvatulle kehitykselle löytyy useampia syitä. Lääkealan kilpailu on kiristynyt, mikä merkitsee yleensä yritystasolla kustannusten karsintaa ja/tai markkinoinnin terävöittämistä. Nopeakin pikavoitto myynnin lisäyksessä saattaa houkutella markkinointipäällikköä, vaikka myöhemmin tulisi-

kin kolhuja oikaisutoimien tai sakkomaksujen muodossa.

Toinen syy liittyy nähdäkseni lääkeyritysten johtamiskulttuuriin ja *Corporate Governanceen* ts. hyvään hallintotapaan. “Vanhaan hyvään aikaan”, silloin kuin Suomessa oli vielä useita merkittäviä suomalaisia lääketeollisuusyrityksiä, yritysten toimitusjohtajien, muiden johtajien ja omistajien kunniasiana oli olla jäämättä kiinni säännösten, määräysten ja hyvien tapojen vastaisesta lääkemarkkinoinnista. Tänäpä näyttää valitettavasti siltä, että monissa Suomessa toimivissa lääkeyrityksissä lääkemarkkinoinnin kikkailut ovat yritystoiminnan pääasiallinen sisältö. Lääkkeethän on suurelta osin tutkittu, kehitetty ja valmistettu muualla kuin Suomessa.

Kolmas syy saattaa liittyä terveydenhuollossa vallitsevaan *empowerment*-ilmiöön, millä tarkoitetaan potilaiden ja kuluttajien täysivaltaistumista heitä itseään koskeavissa asioissa. Markkinoinnin ammatillaiset ovat todennäköisesti havainneet, että myyntiponnisteluja kannattaa suunnata myös täysivaltaistuneille potentiaalisille potilaille, joiden odotetaan itse vaikuttavan hoitopäätöksiin. Hiljattain julkaistun väitöstutkimuksen<sup>2</sup> mukaan potilaiden vaikutus lääkemääräyspäätökseen on usein suuri. Potilaiden osallistuminen on yleistä etenkin sellaisten sairauksien kohdalla, jotka ovat olleet paljon esillä tiedotusvälineissä tai mainonnassa.

Niin tai näin, reseptilääkkeiden markkinointi väestölle on kiellettyä. Lääkkeiden esittely ja markkinointi lääkäreille – lainsäädännön rajoissa – on riittävän haastava tehtävä kaikille lääkeyrityksille.

<sup>1</sup> Wahlroos H: Lääkemarkkinointi uusille urille. TABU 1993: 2; 3.

<sup>2</sup> Jaakkola E: Problem Solving within Professional Services. A Study of Physicians' Prescribing Decisions. Turun kauppa korkeakoulun julkaisuja. Sarja A-2:2007. [www.tse.fi/julkaisut/vk/Ae2\\_2007.pdf](http://www.tse.fi/julkaisut/vk/Ae2_2007.pdf)

## Lastenreuman lääkehoito tänään

*Lastenreumaan sairastuu 150–200 lasta Suomessa vuodessa. Alle 16-vuotiaita lastenreumaa sairastavia potilaita on tällä hetkellä noin 1 500 ja kaikenikäisiä yhteensä noin 5 000. Sairauden hoito on viime vuosina uusien lääkehoitojen myötä edennyt pitkin harppauksin. Nykyisin tavoitteena on mahdollistaa jokaiselle lastenreumaan sairastuvalle lapselle normaali kasvu, kehitys ja toimintakyky. Hoidon peruskivet ovat edelleen metotreksaatti, nivelten paikallishoidot kortisoni-injektioilla ja fysioterapia. Vaikeimpien tapausten hoidossa tuumorinekroositekijää estävät aineet ovat olleet käännteentekevä uudistus. Kirjoituksessa käsittelemme ensin hoitolinjoja ja käymme sitten läpi eri lääkkeiden erityispiirteitä.*

Lastenreumassa nivelkalvolle kehittyy pitkittynyt tulehdus. Jatkuessaan tulehdus vaurioittaa rustoa ja jopa luuta. Nivelkalvon tulehdusprosessi on samankaltainen kuin aikuisten sairastamassa nivelreumassa. Ruston kannalta tilanne lapsilla on sekä parempi että huonompi. Lapsen rusto korjaantuu paremmin, ja toisaalta kasvuiässä ruston vaurio johtaa helpommin virheasentoihin. Lastenreuma (=lasten idiopaattinen artriitti) jaetaan nykyisin seitsemään alaryhmään (taulukko).

Vaikka lastenreuma on melko harvinainen tauti, on sillä pitkäkestoisuutensa takia suuri kansanterveydellinen merkitys. Vielä 70-luvulla sairastuneista lapsista jopa 19 prosenttia ei koskaan päässyt työelämään, ja muillakin tauti aiheutti usein pysyvää toimintakyvyn alenemaa. Nykyisillä lääkehoidoilla taudin ennuste on parantunut merkittävästi.

### Hoitolinjat

Lastenreuman hoidon tavoitteena on nykyisin remissio. Hoidossa pyritään siihen, että aktiivista niveltulehdusta ei ole havaittavissa ja lapsi on oireeton ja kasvaa normaalisti. Taudin täyttä remissiota tavoiteltaessa on kuitenkin noudatettava tervettä kaupunki-

laisjärkeä. Silloin tällöin vihoitteleva sorminivel ei ole syy lisätä lääkehoitoa.

Lastenreuman hoidon perustyökaluja ovat olleet Suomessa jo parikymmentä vuotta metotreksaatti ja paikalliset glukokortikoidi-injektiot, ja tarvittaessa otettava tulehduskipulääke. Itse asiassa monet 1–4 niveltä koskettavat taudit (oligoartriitit) pysyvät hyvin kurissa pelkillä paikallishoidoilla (1). Jos kuitenkin paikallishoitoja joudutaan toistamaan tajaan (useammin kuin puolivuositain) tai niiden vaste ei ole riittävä, aloitetaan rinnalle pienianoksinen metotreksaattihoito. Se on jo muutaman vuosikymmenen kokemuksen perusteella osoittautunut tehokkaaksi, turvalliseksi ja hyvin siedetyksi. Mikäli yksittäinen nivel jää tästä huolimatta kiusaamaan potilasta, voidaan harkita nivelkalvon puhdistusleikkausta. Näiden leikkausten tarve on tehokkaiden lääkehoitojen myötä merkittävästi vähentynyt. HUS:in lasten ja nuorten sairaalassa, joka vastaa noin 400 lastenreumapotilaan hoidosta, on viime aikoina tehty korkeintaan 2–3 tällaista leikkausta vuodessa.

Yli neljää niveltä koskettavassa taudissa eli moniniveltulehduksessa (polyartriitti) aloitetaan yleensä välittömästi metotreksaattihoito. Jos tästä tulee siedettävyyssongelmia, voidaan kokeilla

joko atsatiopriinia, sulfasalatsiinia tai leflunomidia. Jos taas teho ei ole riittävä, voidaan menetellä kahdella tavalla: 1) käytetään usean reumalääkkeen yhdistelmää tai 2) suurennetaan metotreksaattiannosta ja siirrytään tarvittaessa suun kautta annostuksesta ihonalaiseen antotapaan. Lapsilla jälkimmäistä vaihtoehtoa käytetään enemmän, koska usean suun kautta otettavan lääkkeen oton lapsi ja perhe kokevat usein epämiellyttäväksi ja hankalaksi. Mikäli tämäkään ei johda toivotuun lopputulokseen, harkitaan biologisten lääkkeiden käyttöä.

Yleisoireinen lastenreuma on edelleen hankala tauti. Onneksi tämä lastenreuman tautimuoto on harvinainen, ja vain noin puolella sairastuneista tauti muuttuu pysyväksi. Näistä suurimmalla osalla taudin pitkäaikaisilmenemä on niveltulehdus, mutta pienellä osalla potilaista myös yleisoireet, kuten kuume, ihottuma ja sydänpussin tulehdus, ilmestyvät yhä uudestaan. Taudin alussa ainoa tehokas hoito on suuri-annoksinen systeeminen glukokortikoidi, jota sitten vähennetään mahdollisimman pian, kun potilas on saatu kuumeettomaksi ja sydänpussin tulehdus rauhoittumaan. Kun yleisoireet ovat kurissa, niveltulehdusta hoidetaan kuten muissakin lastenreuman tautimuodoissa. Glukokortikoidihoidolle huonosti

## Lasten pitkäaikaisen niveltulehduksen (juveniili idiopaattinen artriitti = JIA) tyypit

### 1. Yleisoireinen lastenreuma (M08.2)

*Alle 10 % potilaista.*

*Kaikki ikäluokat.*

*Alkuoireina korkea 1–2 kertaa vuorokaudessa nouseva kuume, ihottuma kuumeen noustessa, usein sydänpussin tulehdus.*

*Taudin pitkittyessä moniniveltulehdus.*

### 2. Pienen lapsen harvoin niveliin kohdistuva tauti eli oligoartriitti (M08.4)

*a) oligoartriittina pysyvä tautimuoto.*

*40–45 % potilaista. Tyypillinen potilas on leikki-ikäinen tyttö.*

*1–4 sairastunutta niveltä.*

*Yleisoireet ovat harvinaisia.*

*Oligoartriittiin liittyy usein krooninen uveitti, joka hoitamattomana voi vahingoittaa näköä.*

*b) leviävä tautimuoto: viides (tai useampi) nivel tulehtuu yli 6 kuukautta taudin alusta.*

### 3. Moniin niveliin kohdistuva tauti eli polyartriitti ilman reumatekijää (M08.3)

*20 % potilaista.*

*Viides nivel alle 6 kuukautta taudin alusta.*

*Tauti on yhtä yleinen tyttöillä ja pojilla. Suuren tulehtuneen nivelkalvomassan takia tautiin liittyy usein yleisoireita, kuten väsymystä, ja joskus myös kuumeilua.*

*Tautiin voi liittyä krooninen uveitti.*

### 4. Reumatekijäpositiivinen moniniveltulehdus (M08.0)

*Alle 10 % lastenreumaan sairastuneista.*

*Tyypillinen potilas on teini-ikäinen tyttö.*

*Tauti käyttäytyy paljolti kuten vastaava aikuisten tauti (niveleruma) eli nivelsyöpymien*

*(eroosoiden) vaara on suuri.*

### 5. Psoriaasiartriitti (M09.0,L40.5).

*10 % potilaista.*

*Yleensä taudinkuvaltaan lievä. Iho-oireet usein vähäisiä.*

*Taudissa nähdään usein koko sormen kattava turvotus eli daktyliitti.*

### 6. Niveltulehdus yli kuusivuotiaalla lapsella, johon liittyy jänteiden ja ligamenttien luukiinnityskohtien tulehdus (entesiitti) tai selkärangan tai ristiluunivelten tulehdus (M08.4, M08.1)

*10 % potilaista.*

*Tyypillinen potilas on teini-ikäinen poika; spondyloartropatia (M08.1), jos muutaman nivelen tulehdus entesiitin, aiemmin nimitettiin myös SEA-oireyhtymäksi (seronegatiivinen entesoartriitti). Tautiin voivat liittyä niin oireiset akuutit uveittiepisodit kuin oireeton krooninen uveitti.*

### 7. Yllä oleviin määritelmiin sopimaton muu artriitti (M08.9)

*Lisäksi myös tulehdukselliseen suolistotautiin voi liittyä artriitti. Lapsilla esiintyy lähinnä kahta muotoa: 1) harvojen isojen nivelten tauti, johon saattaa liittyä daktyliittia. Oireet vaihtelevat suolistotaudin aktiivisuuden myötä. 2) selkärankareuman kaltainen tauti, joka ei myötäile suolistotaudin kulkua, ja voi jatkua haavaisessa paksusuolen tulehduksessa tulehtuneen suolen poiston jälkeen.*

reagoiviin yksittäisiin sairaustapauksiin on viime aikoina käytetty myös biologisia lääkkeitä, ennen kaikkea interleukiini-1:n tai interleukiini-6:n vastavaikuttajia. Kokemukset näistä lääkkeistä ovat tällä hetkellä vielä varsin rajallisia.

Seronegatiivinen (=reumatekijänegatiivinen) entesoartriitti aiheuttaa lapsilla ja nuorilla usein kivuliaita jänteiden ja ligamenttien luukiinnityskohtien tulehduksia, entesiittejä. Nämä ovat usein hankalasti hoidettavissa paikallis- tai kortisoni-injektioin, ja ne tottelevat huonosti myös varsinaisia

reumalääkkeitä. Näillä potilailla joudutaan joskus turvautumaan pitkäaikaiseen tulehdukkipuläkkeiden käyttöön, joka on muutoin nykyisin lastenreumassa harvinaista.

## Reumalääkkeet

Reuman lääkehoito jaetaan niin kutsuttuihin tautiprosessiin vaikuttaviin lääkkeisiin (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) ja oireenmukaisiin lääkkeisiin. Jako on osin keinotekoinen. Tärkein ryhmä on tautiprosessiin vaikuttavat lääkkeet.

Oireenmukaisella lääkityksellä tarkoitetaan lähinnä tavanomaisia tulehdukkipulääkkeitä (NSAIDs), joita tässä katsauksessa ei tarkemmin käsitellä.

## Tautiprosessiin vaikuttavat lääkkeet

Metotreksaatti on käytetyin lääke sekä aikuistyyppin nivelerumassa että lastenreumassa. Sen teho niveltulehduksessa perustuu enemmän tulehdusta hillitseviin ominaisuuksiin kuin foolihapon estoon. Aloitusannos lapsilla on 10–15 mg/m<sup>2</sup> viikossa suun kautta. Annosta voidaan tarpeen mukaan suurentaa jopa tasolle 30 mg/m<sup>2</sup> viikossa. Yli 20 mg/m<sup>2</sup> annokset pyritään yleensä antamaan ihonalaisina injektioina, sillä lääkkeen imeytyminen suun kautta suurilla annoksilla käytettäessä vaihtelee. Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi lääkkeen oton jälkeen. Joillakin hoito aiheuttaa suuhun kipeitä haavaumia, aftoja. Tämä on kuitenkin harvinaista, jos potilas saa tukihoitona foolihappoa. Maksaentsyymien nousu on sangen yleistä. Usein tämä johtuu samanaikaisesta virusinfektiosta. Maksa-arvoja seurataankin tilanteen mukaan 2–8 viikon välein. Entsyymiarvojen suuretessa lääkkeen annosta pienennetään tai lääkeshoidossa pidetään tauko.

Pysyvää maksavauriota ei metotreksaatti tietävästi ole reumalapsilla aiheuttanut. Kansainvälisen monikeskustutkimuksen mukaan ainakin kaksi kolmasosaa moniniveltulehdusta sairastavista saa metotreksaattista kelvollisen hoitovasteen, eli tautia kuvaavat keskeiset arvot paranevat vähintään 50 prosentilla (2).

Leflunomidi on dihydro-orotaattidehydrogenaasi-inhibiittori. Tämän reuman hoitoon kehitetyn lääkkeen vaikutuskohteena ovat erityisesti T-lymfosyytit. Annos on 20 mg suun kautta 1–3 päivän välein potilaan painosta riippuen. Leflunomidi on lastenreumassa yhtä tehokas kuin metotreksaatti (3). Sen haittavaikutusprofiili on hyvin lähellä metotreksaattia, mutta sen käytöstä lastenreuman hoidossa ei ole yhtä



pitkää seurantakokemusta.

**Sulfasalatsiinia** käytetään lähinnä kouluikäisillä lapsilla tai yhdistelmähoitojen osana. Se on teholtaan metotreksaatin luokkaa ainakin aikuisilla, mutta se ei ole yhtä hyvin siedetty kuin metotreksaatti lapsilla (4). Lisäksi kahdesti päivässä tapahtuva annostus koetaan joskus hankalaksi. Vatsavaivojen lisäksi lääke voi aiheuttaa ihoreaktioita, verisolumäärien laskua ja maksaentsyymien nousua.

**Atsatiopriini** annos on 2–3 mg/kg vuorokaudessa suun kautta. Se ei ole yhtä tehokas kuin metotreksaatti. Se ei yleensä aiheuta vatsavaivoja. Potilaille, joilla on synnynnäinen 5-tiopuriinimetyylitransferaasin puute, voi atsatiopriini aiheuttaa syvän ja pitkittyvän verisolujen määränvähemisen. Atsatiopriini on aina toissijainen valinta.

**Hydroksiklorokiini** on pitkään reuman hoidossa käytetty lääke, vaikka sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Annos on 5–6 mg/kg per päivä. Lääke on hyvin siedetty. Haittavaikutuksia ovat lievät vatsavaivat, ihottuma, ja joskus unihäiriöt. Lastenreuman hoidossa lääke on teholtaan heikompi kuin muut reumalääkkeet. Sitä käytetään lähinnä osana lääkeaineyhdistelmiä ja joskus paikallishoidetun taudin remission ylläpitoon.

## Biologiset lääkkeet

**Biologisia lääkkeitä** on lastenreuman niveltulehduksen hoitoon käytössä kolme. Ne estävät tuumorinekroositekijän (TNF) vaikutusta. TNF-modulaattorit ovat osoittautuneet tehokkaiksi lääkkeiksi konventionaaliselle reumalääkitykselle reagoimattomien tautitapausten hoidossa. **Etanersepti** on liukoinen TNF-reseptori, joka sitoo vapaata TNF:a kudoksissa. **Infliksimabi** ja **adalimumabi** ovat TNF-vasta-aineita. Infliksimabi on kimeeri eli sitoutuva osa on hiirestä ja suurin osa lääkemolekyylin rungosta on ihmisperäistä. Lääkettä infusoidaan laskimoon 4–8 viikon välein. Adalimumabi on ihmisen

valkuaisen osista kokoonpantua TNF-vasta-aine, joka annetaan ihonalaisina injektioina 1–2 viikon välein. Etanerseptia injektoidaan ihon alle kerran tai kahdesti viikossa. Näihin parenteraalisesti annettaviin lääkkeisiin voi liittyä paikallisia ihoreaktioita ja joskus myös anafylaksiaa.

Suomalaisessa aineistossa infliksimabin ja etanerseptin tehoissa ei lapsipotilailla havaittu suuria eroja (5). Aikuisilla adalimumabi on todettu yhtä tehokkaaksi kuin edellä mainitut. Lapsilla asiaa selvitetään. Kaikki biologiset aineet lisäävät jonkin verran potilaiden vaaraa sairastua tulehdustauteihin. Toistaiseksi ei ole osoitettu selvää yhteyttä pahanlaatuisien kasvainten ja TNF:n vaikutusta vähentävien lääkkeiden välillä. Joitakin raportteja tosin on infliksimabihoidon aikana nuorilla kroonista suolistotulehduksesta sairastaville potilaille ilmaantuneista pahanlaatuisista imukudoksen kasvaimista (6). Tietämys näistä asioista kasvaa pitkäaikaisseurantarekisterien raporttien myötä.

**Anakinra** on interleukiini-1-reseptorin antagonisti. Sitä injektoidaan päivittäin ihon alle. Sen teho niveltulehdukseen näyttää vähäisemmältä kuin TNF-modulaattoreiden. On kuitenkin viitettä siitä, että anakinra saattaa toimia hyvin joissakin yleistyneissä auto-inflammatorisissa sairauksissa, kuten yleisoireisessa lastenreumassa ja NOMID:ssa (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*). Interleukiini-6-reseptorin vasta-aine, **tosilitsumabi** on myös osoittautunut lupaavaksi yleisoireisen lastenreuman hoidon alustavissa tutkimuksissa.

TNF-modulaattoreille huonosti reagoivien, moniniveltulehduksesta sairastavien potilaiden hoitoon on kokeiltu myös **rituksimabia**, joka on anti-CD20-vasta-aine ja vaikuttaa B-lymfosyytteihin. Tuoreimpana tulokkaana näihin tilanteisiin on tutkittu myös **abataseptia**, jonka vaikutusmekanismi on T-lymfosyyttien stimulaation esto. Biologisten lääkkeiden käyttöaiheet ja asema lastenreuman hoidossa selkiintynevät lähivuosina tutkimustiedon myötä.

## Yleistä

Lastenreumatulehdus on tärkeää saada nopeasti kuriin. Tämä ei kuitenkaan merkitse sitä, että kallis biologinen lääke olisi ensimmäinen lääke, vaan hoito aloitetaan metotreksaattilla ja paikallishoidoilla. Mikäli biologista lääkettä joudutaan käyttämään, taloudellisesti on todennäköisesti suurempi ongelma hoidon jatkaminen näillä kalliilla lääkkeillä, kun potilas jo itse asiassa selviäisi ilman niitä, kuin lääkkeen varhaisen aloitus. Potilaalle onkin syytä biologisen lääkkeen aloituksen yhteydessä selvittää, että kyseessä on hoito, jonka tavoitteena on tulehdusprosessin sammuttaminen, jonka jälkeen pyritään jatkamaan perinteisillä lääkeshoidoilla.

Lastenreuman hoito on mullistunut viimeisen 10 vuoden aikana. Kun ennen lastenreumaa sairastavan lapsen perhettä oli usein valmistettava ajatukseen jatkuvasta sairastamisesta ja toimintakyvyn mahdollisesta alenemisesta, nykyään voi aina lähteä siitä, että lapselle voidaan turvata normaali kehitys, täysipainoinen lapsuus ja normaali työkyky.

## Kirjallisuus

1. Honkanen V ym. Intra-articular glucocorticoids in early juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1072-74.
2. Ruperto N ym. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing intermediate dose with higher dose in children with JIA who failed to respond to a standard dose of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2191-201.
3. Silverman ED ym. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1655-66.
4. Dougados ym. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-25.
5. Lahdenne P ym. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 245-47.
6. Mackey AC ym. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-67.



Tiina Kostainen  
Yliproviisori  
Lääketurvaosasto  
Lääkelaitos

Erkki Palva  
Professori, osastopäällikkö  
Lääketurvaosasto  
Lääkelaitos

## Lääkemarkkinoinnin valvonnan vuosi 2006

*Lääkelaitos valvoo lääkelain ja -asetuksen nojalla lääkemarkkinoinnin asianmukaisuutta. Lääkelaki ja -asetus ohjaavat yksityiskohtaisesti lääkemarkkinoinnin sisältöä – mitä tietoja lääkevalmisteiden markkinoinnissa on esitettävä ja millaisen materiaalin käyttäminen ei ole sallittua. Säädösten tarkoituksena on edistää lääkevalmisteiden oikeaa ja turvallista käyttöä.*

Lääkelaitoksessa on vuoden 2006 aikana tullut vireille yhteensä 38 markkinoinnin valvontaa koskennutta asiaa. Noin puolet asioista on tullut Lääkelaitoksen tietoon toisen yrityksen kantelun perusteella. Myös yksityiset henkilöt ovat tehneet lääkemarkkinointia koskevia kanteluita. Osa tapauksista on tullut vireille Lääkelaitoksen aloitteesta.

Taulukossa 1 on lueteltu vuonna 2006 Lääkelaitoksessa käsitellyt markkinointia koskevat, joissa Lääkelaitos on katsonut markkinoinnissa olleen lääkelain ja -asetuksen nojalla huomautettavaa. On otettava huomioon, että asiat ovat tulleet vireille ja Lääkelaitoksen tietoon eri syistä, eivätkä käsitellyt tapaukset ole kattava otos lääkemarkkinoinnin ongelmista.

Taulukkoon ei ole otettu mukaan eläinlääkkeiden markkinointia koskeneita asioita, joita Lääkelaitos on käsitellyt kulu-neen vuoden aikana neljä. Taulukossa ei ole mainittu myöskään niitä viittä tapausta, joissa Lääkelaitos on katsonut markkinoinnin lainmukaisuutta koskevan kantelun tai selvityksen olleen aiheeton. Tässä kirjoituksessa ei käsitellä sellaisia markkinoinnin valvontaan liittyviä tapauksia, joiden käsittely on kesken.

Markkinoinnin valvontaa koskevan asian käsittely ja ratkaisu

vievät yleensä aikaa useita kuukausia. Asianomaisella yrityksellä on aina mahdollisuus esittää kantansa käsiteltävään asiaan. Valtaosassa tapauksia markkinoinnin korjaamisesta sovitaan hyvässä yhteisymmärryksessä lääkeyritysten kanssa. Päätös kiellosta jatkaa tai uusia lainvastainen markkinointi tehdään pääsääntöisesti niissä tapauksissa, joissa asian käsittelyssä on viranomaisen ja asianomaisen yrityksen välillä erimielisyys, tai jos asian luonteen takia kieltopäätös muuten katsotaan tarpeelliseksi. Taulukossa esitetyissä tapauksissa yritystä on kehoitettu kiinnittämään huomiota lainsäädännön noudattamiseen tai markkinointia on muutettu, eikä tapauksissa ole katsottu olleen aihetta jatko-toimenpiteisiin.

### Kaksi kieltopäätöstä

Lääkelaitos teki kahden markkinoinnin valvontaa koskevan selvityksen seurauksena vuonna 2006 markkinointikieltopäätökset, joita tehostettiin uhkasakoilla (taulukko 2). Antula Healthcare Ab:n markkinoiman Eeze spray gel -lääkevalmisteen mainonnassa esitettiin mm, ettei valmisteen käyttöön liity haittavaikutuksia. Lääke myös asetettiin väestölle suunnatussa mainonnassa muihin valmisteisiin nähden edullisem-

**Lääkelaki 395/1987 91-93S**  
**Lääkeasetus 25S 25 a-iS**  
**[www.finlex.fi](http://www.finlex.fi)**

paan asemaan, mikä on lääkeasetuksen mukaan kiellettyä. Eeze spray gel on diklofenaakkia sisältävä paikallisesti käytettävä tulehduskipulääke.

Pfizer Oy:n markkinoiman Lipitor-valmisteen markkinointikielto oli seurausta lääkäreille suunnatusta kirjeestä, jossa referoitiin julkaistua tutkimusta jättäen mainitsematta lääketurvallisuuden kannalta oleellinen seikka. Atorvastatiinia sisältävän Lipitor-valmisteen käyttöaihe on sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on suureksi arvioitu riski saada ensimmäisen kerran jokin sydän- ja verisuonitautitapahtuma. Lääkelaitos katsoi, että Lipitor-valmisteen markkinointi ei vastannut täysin hyväksyttyä käyttöaihetta. Pfizer Oy:ltä edellytettiin markkinoinnin oikaisua.

Useimmat vuoden 2006 aikana käsitellyistä lääkemarkkinointiselvityksistä koskivat itsehoitolääkkeiden markkinointia väestölle. Tyypillinen virhe oli markkinointimateriaalin poikkeama valmisteyhteenvedon tiedoista. Lääkelain ja -asetuksen mukaan kaikkien markkinoinnissa esitet-

**Taulukko 1. Lääkelaitoksessa vuonna 2006 käsitellyt markkinointivalvonta-asioita**

Yritys	Valmiste / Asia	Selvityksen ja huomautuksen syy
Actavis Oy	Fludent imeskelytabletti	Lääkevalmisteen käyttötarkoituksen ja turvallista ja oikeaa käyttöä koskevien tietojen esiin tuominen.
Antula Healthcare Ab	Recrea liuos	Lääkevalmisteen käyttötarkoituksen ja turvallista ja oikeaa käyttöä koskevien tietojen esiin tuominen.
AstraZeneca Oy	Crestor tabletti Aptekeille suunnattu, kolesterolilääkkeiden Kela-korvausmuutoksia koskeva tiedote.	Lääkemarkkinoissa edellytettävien tietojen puutteellisuus lääkkeen toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnatussa markkinoinnissa.
Boehringer Ingelheim	Lapsi Sairastaa -kirjanen	Lääkevalmisteen markkinointi lapsille suunnatulla materiaalilla.
GlaxoSmithKline	Panadol Zapp tabletti	Valmisteiden vertailu väestölle suunnatussa mainonnassa.
	Rotavirusrokote	Reseptilääkkeen markkinointi väestölle.
	Hepatiittirokotteet	Reseptilääkkeen markkinointi väestölle.
Harmonia Life Oy	Esbericum kapseli	Valmisteyhteenvedosta poikkeava markkinointi. Lääkemarkkinoinnissa edellytettävien tietojen puutteellisuus. Valmisteiden vertailu kuluttajille suunnatussa markkinoinnissa.
	Esberitox tabletti	Valmisteyhteenvedosta poikkeava markkinointi. Lääkemarkkinoinnissa edellytettävien tietojen puutteellisuus.
MSD Oy	Fosavance tabletti Informaatiolehtinen potilaille.	Reseptilääkkeen markkinointi väestölle.
Novartis Oy	Voltaren emulgel	Lääkevalmisteiden vertailu väestölle suunnatussa markkinoinnissa.
Orion Oyj Orion Pharma	Colon Soft rakeet	Valmisteyhteenvedosta poikkeava markkinointi.
	Ketorin geeli	Turvalliseen käyttöön liittyvien tietojen ilmoittaminen ja valmisteiden vertailu väestölle suunnatussa markkinoinnissa.
Pfizer Oy	Lipitor tabletti Potilaille suunnattu, kolesterolilääkkeiden Kela-korvausmuutoksia koskeva tiedote.	Reseptilääkkeen markkinointi väestölle.
Sabora Pharma	Movicol jauhe	Valmisteyhteenvedosta poikkeava markkinointi. Lääkemarkkinoinnissa edellytettävien tietojen puutteellisuus.
Schering Oy	Tiedote hormonikierukan käytöstä.	Reseptilääkevalmisteen markkinointi väestölle.
Sirowa Helsinki	Septocaine injektioneste	Reseptilääkkeen markkinointi väestölle avoimilla internetsivuilla.
Stragen Nordic A/S	Cefuroxim Stragen Tarjoukset sairaanhoitopiireille.	Myyntiluvottomien lääkkeiden markkinointi.
Vitabalans Oy	Paramax Rap tabletti	Valmisteyhteenvedosta poikkeava markkinointi. Lääkevalmisteiden vertailu väestölle suunnatussa markkinoinnissa.
Turun VIII apteekki	Berocca	Lääkelain edellyttämien oikeaa ja turvallista käyttöä koskevien tietojen puutteellisuus.
	Nicorette lääkepurukumi Nicotinel lääkepurukumi	Lääkelain edellyttämien oikeaa ja turvallista käyttöä koskevien tietojen puutteellisuus.
Porin VI apteekki	Multipore	Lääkemarkkinoinnissa edellytettävien tietojen puutteellisuus.
K-Citymarketit Turku (Länsikeskus, Ravattula, Kupittaa)	Nicorette lääkepurukumi Sanomalehtimainos	Lääkelain edellyttämien oikeaa ja turvallista käyttöä koskevien tietojen puutteellisuus.

**Taulukko 2. Markkinointikieltoja 2006**

Yritys	Valmiste / Asia	Selvityksen ja huomautuksen syy
Antula Healthcare Ab	EEZE spray gel TV-mainokset ja aptekeille toimitettu mainosmateriaali.	Markkinointikielto, uhkasakko 200 000 euroa. Lääkelaitos kielsi Antula Healthcare Ab:tä markkinoimasta valmistetta valmisteyhteenvedosta poikkeavilla tiedoilla tai materiaalilla, joka on lääkeasetuksen 25 b §:n mukaan kiellettyä.
Pfizer Oy	Lipitor tabletti Lääkäreille lähetetty tiedote, joka referoi SPARCL-tutkimuksen tuloksia.	Markkinointikielto, uhkasakko 2 miljoonaa euroa. Markkinoinnin oikaisu. Lääkelaitos kielsi Pfizer Oy:tä markkinoimasta valmistetta materiaalilla, joka ei ole hyväksytyn valmisteyhteenvedon mukaista, tai jättää mainitsematta valmisteen lääkkeellisen merkityksen kannalta oleellisen seikan tai viittaa kliinisiin tutkimuksiin siten, että viittaus antaa virheellisen kuvan tutkimuksen loppupäätelmästä, laajuudesta tai merkityksestä.



tyjen tietojen tulee olla täsmälleen valmisteyhteenvedon mukaisia. Toinen tyypillinen puute käsittelyissä tapauksissa liittyi lääke-markkinoinnissa edellytettävien tietojen, kuten käyttötarkoitus ja kehoitus tutustua pakkausselosteseen, esittämiseen. On kiinnitetty huomiota myös siihen, että näiden valmisteen oikean ja turvallisen käytön kannalta merkittävien tietojen tulisi olla esitetty mainonnassa riittävän selkeästi, jotta tieto välittyi kuluttajalle.

### Sairauslähtöinen informaatio lisääntyy

Lääkeasetuksen määritelmän mukaan lääke-markkinoinniksi ei katsota ihmisen terveyttä tai sairauksia käsitteleviä kirjoituksia. Lääkkeen myynnin, käytön tai määräämisen edistämiseen pyrkivän materiaalin yksiselitteisesti katsotaan olevan markkinointia. Reseptilääkkeiden markkinointi väestölle on kielletty.

Lääkelaitos on kiinnittänyt huomiota lääkeyritysten lisääntyneeseen kiinnostukseen edistää reseptivalmisteiden käyttöä väestölle suunnatulla sairauslähtöisellä informaatiolla. Lääkelaitos huomautti asiasta lääkeyrityksille lähetetyllä kirjeellä viime vuoden lopulla. Alkaneen vuoden aikana Lääkelaitos tulee tehostetusti kiinnittämään huomiota reseptilääkkeiden kuluttajamainonnan kiellon noudattamiseen.

Merkittävä osa myös vuoden 2006 aikana käsitellyistä yksittäisistä markkinoinninvalvonta-asioista koski kuluttajille suunnattua reseptilääkkeiden markkinointia lääkevalmistetta koskevien tiedotteiden avulla tai sairauslähtöisen informaation kautta.

Apteekkien on omassa lääke-markkinoinnissaan noudatettava lääkelainsäädäntöä ja apteekit vastaavat tuottamastaan markkinointimateriaalista. Kuluneen vuoden aikana käsitellyistä



Markkinointia 90 vuoden takaa.

tapauksista kolme koski apteekkien tuottamaa itsehoitolääkkeiden markkinointimateriaalia.

Myös apteekkien farmaseuttiselle henkilöstölle suunnatun, niin itsehoito- kuin reseptilääkemainonnan on sisällettävä kaikki tiedot, jotka edellytetään lääkkeiden määräämiseen ja toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnatussa mainonnassa. Lääkeyritysten tuottaman informaation ja mainosmateriaalin edelleen jakelussa apteekin asiakkaille on syytä pitää mielessä erilaiset vaatimukset väestölle tai lääkkeiden määräämiseen ja toimittamiseen oikeutetuille henkilöille suunnatun mainonnan suhteen. Esimerkiksi potilasohjeiksi tarkoitetut reseptilääkettä koskevat tietopakettit voidaan tulkita reseptilääke-markkinoinniksi väestölle, jos niitä käytetään markkinointitarkoituksessa.

### Nikotiinivalmisteiden markkinointi maltillista

Nikotiinivalmisteiden myynti vapautui helmikuussa 2006 apteekkeista myös päivittäistavara-kauppoihin ja muihin tupakkaa myyviin liikkeisiin. Silmällä pitäen sitä, että lääkelainsäädännön markkinoinnille asettamat vaati-

mukset eivät useimmille näistä lääke-markkinoinnin uusista toimijoista olisi tuttuja, Lääkelaitos lähetti lainsäädännön muutoksen yhteydessä tiedotteen, jossa markkinoinnin säännöistä muistutettiin. Lääkelaitoksen tietoon on tullut vain yksittäinen päivittäistavara-kaupan nikotiinivalmisteen markkinointiin liittyvä lääkelainsäädännön laiminlyönti.

Nikotiinikorvaushoitoon tarkoitettujen itsehoitovalmisteiden lisäksi myös rekisteröityjä perinteisiä kasvirohdosvalmisteita sekä eräitä myyntiluvallisia rohdosvalmisteita voidaan myydä muualla kuin apteekkeissa. Koska ostopaikkassa ei ole saatavilla farmaseuttista lääkeinformaatiota avuksi lääkevalmisteen valintaan ja käyttöön, näiden valmisteiden markkinoinnissa on erityisesti valmisteen oikeaan ja turvalliseen käyttöön liittyvien tietojen kertominen on ensiarvoisen tärkeää. Rohdosvalmisteiden markkinointiin Lääkelaitos puuttui viime vuoden aikana kaksi kertaa.

### Lääke-esittelyn laatukriteerit julkaistu

TABUn edellisessä numerossa Lääkelaitos julkaisi suositukset lääke-esittelyjen laatukriteereiksi, joiden huomioimista lääke-esittelytoiminnassa tullaan seuraamaan. Laatukriteerien laatimiseen ei ollut syynä tieto tai epäily lääke-esittelyiden epäasiallisuudesta. Kriteereillä on haluttu muistuttaa lääkeyrityksiä sekä lääke-esittelyihin osallistuvia ammattilaisia siitä, että lääke-esittely on (määritelmänsä mukaan) luonteeltaan lääkkeiden markkinointia. Lisäksi on haluttu korostaa sitä, että yksittäisten lääkelaian ja -asetuksen pykälien noudattamisen lisäksi on tärkeää huomioida lääke-markkinointia koskevan lainsäädännön tarkoitus – pyrkimys lääkkeiden oikeaan ja turvalliseen käyttöön.

## Timotein (*Phleum pratense*) siitepölyuute

GRAZAX kielenalustabletti, 75000 SQ-T, ALK-Abello A/S, Tanska

*Euroopan unionin alueella sai viime vuoden lopulla myyntiluvan timoteiallergian siedätyshoitoon tarkoitettu kielenalustabletti Grazax. Antotavasta johtuen etu perinteiseen injektoitavaan siedätyshoitoon on, että tablettihoito voidaan toteuttaa kotona.*

Grazax tabletti sisältää timoteiheinän (*Phleum pratense*) siitepölyn allergiaa tuottavaa 75 000 SQ-T (*Standardised Quality units Tablet*) yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden.

Lääkevalmiste on tarkoitettu siitepölyn aiheuttaman nuhan ja sidekalvotulehduksen hoitoon 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, joilla on todettu kliinisesti merkittäviä oireita ja joilla on määritetty positiivinen tulos heinän siitepölystä valmistetulla ihotestillä ja/tai erityisellä IgE-testillä. Kliinistä kokemusta lasten hoidossa on vielä liian vähän. Vaikka Grazax on tutkimuksissa havaittu turvallisesti, varsinkin lievät allergiset reaktiot ovat mahdollisia ja siksi hoidon aloittamiseen on liitetty ehto, jonka mukaan *ainoastaan allergisten sairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin tulee aloittaa hoito.*

Hoito suositellaan aloitettavaksi lääkärin vastaanotolla. Suositeltu annos on yksi tabletti päivittäin. Hoito tulee aloittaa vähintään neljä kuukautta ennen odotettua heinän siitepölykauden alkua.

### Taustaa

Siedätyshoito on IgE-välitteisen allergian spesifistä immunomodulaattorista hoitoa. Hoidolla

pyritään vähentämään oireita niitä allergeeneja kohtaan, joille potilas on herkistynyt. Kohteena on reaktion taustalla oleva immunologinen vaste, ei vain oireita kuten tavanomaisia allergialääkkeitä käytettäessä. Siedätyshoidolla pyritään vähentämään oireita ja allergialääkityksen tarvetta (1, 2). On myös merkittävää, että siedätyshoidon on arvioitu vähentävän astmariskin kolmasosaan allergista nuhaa sairastavilla potilailla (3).

Atooppista IgE-välitteistä allergista nuhaa on 20–30 %:lla suomalaisesta nuoresta aikuisväestöstä. Epidemiologisten tutkimusten mukaan maassamme on arvioitu olevan 500 000 henkilöä, joille siedätyshoidosta voisi olla apua. Kuitenkin vain noin 7 000–8 000 saa nykyään siedätyshoitoa. Yleisimmät siedätyshoidon kohteet ovat koivuallergia (65 %) ja timoteiallergia (29 %).

Siedätyshoito on Suomessa aiemmin annettu injektioina (1, 4). Hoito aloitetaan viikottaisilla injektioilla 3–4 kuukauden ajan ja sitten harventaen 6–8 viikon välein annettaviin pistoksiin. Hoito kestää yleensä vähintään kolme vuotta ja toteutetaan valvotuissa ja osaavissa yksiköissä mahdollisten välittömien haittavaikutusten takia.

Päivittäin otettava kielenalus-

tabletti Grazax on uusi hoitovaihtoehto timotein siitepölyn aiheuttaman nuhan hoitoon. Tämäkin hoito tulee aloittaa asiaan perehtyneen erikoislääkärin toimesta, mutta hoitoa voidaan jatkossa toteuttaa kotona. Kummallakin hoitomuodolla on osoitettu olevan tehoa sekä allergiseen nuhaan että astmaan. Uuden antotavan toivotaan lisäävän siedätyshoidon käyttöä (1).

### Teho

Grazaxin tehoa tutkittiin kolmessa kliinisessä faasin II–III tutkimuksessa, joihin osallistui 18–65-vuotiaita potilaita. Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin kolmea eri lääkeannosta (2 500, 25 000 ja 75 000 SQ-T) plaseboon. Tutkimukseen osallistui 855 potilasta. Tutkimuksessa seurattiin rino-konjunktiiivittioireiden ja lääkitystarpeen vähenemistä. Tutkimuksessa todettiin 75 000 SQ-T:n annoksella siedätyshoitoa saaneilla oireiden lievittyminen (ero plaseboon 16 %) ja muun allergialääkitystarpeen väheneminen (ero plaseboon 28 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Syyksi osoitettiin, että vain osa potilaista aloitti hoidon tutkimussuunnitelman mukaisesti kahdeksan viikkoa ennen siitepölykauden alkua eli suurin osa liian

myöhään (5). Oikean aloitusajan kohdan tärkeys ja vaikutus tehoon todettiin toisessa 114 potilaan tutkimuksessa (6).

Kolmannessa plasebokontrollidussa tutkimuksessa, johon osallistui 634 potilasta ja jossa Grazax-lääkitys (75 000 SQ-T) aloitettiin 4–6 kuukautta ennen siitepölykauden alkua, sekä oireiden lievittyminen (ero plaseboon 30 %) ja lääkitystarpeen väheneminen (ero plaseboon 38 %) oli tilastollisesti merkittävä ensimmäisenä siitepöly kautena. Seurantatutkimukset jatkuvat sekä tehon että turvallisuuden osalta (7).

### Turvallisuus

Grazaxin turvallisuutta on tutkittu noin 1 400 henkilöllä, joista Grazaxia on saanut 720 henkilöä. Haittoja ilmeni noin 70 %:lla tutkituista. Yleisimmät haitat olivat paikalliset, lievistä kohtalaiseen ilmenevät allergiset reaktiot suussa ja nenänielussa, kuten suun kutina ja turvotus, nielun ärsytys ja nenän tukkoisuus. Suurimmalla osalla potilasta reaktiot ilmenivät ensimmäisen hoitoviikon aikana ja kestävät minuuteista tunteihin tabletin ottamisen jälkeen ja rauhoittuvat yleensä itsestään (5, 6, 7).

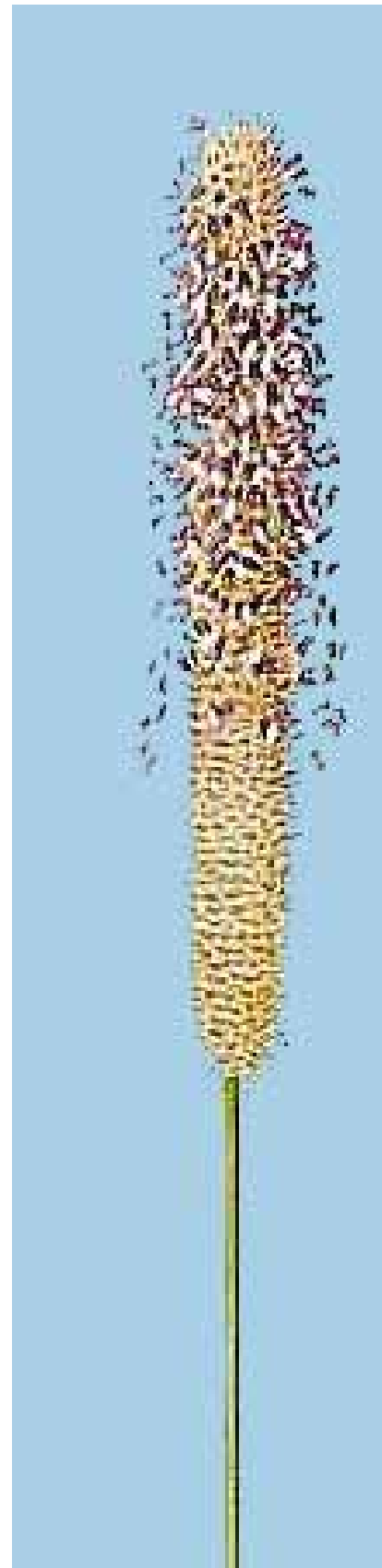
Anafylaktisista reaktioista ei ole raportoitu, mutta varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla ilmenee voimakkaita oireita lääkkeenoton jälkeen. Jotta mahdollisten välittömien haittojen seuranta ja arvioiminen olisi mahdollisimman asiantuntevaa, Grazax-hoito tulee aloittaa ainoastaan allergisten sairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin toimesta. Hoito suositellaan aloitettavaksi lääkärin vastaanotolla.

Grazax hoito on vasta-aiheinen henkilöille, joilla on jokin

suuontelon tulehdussairaus, immuunijärjestelmään vaikuttava vakava sairaus, tai potilaille, joilla on vaikeaksi luokiteltu astma.

### Kirjallisuus

1. Toskala-Hannikainen Elina. Siedätyshoitoa kielen alle. Duodecim 2007; 123: 639-40.
2. Ruoppi Pirkko. Allerginen nuha. Duodecim 2005; 121:961-62.
3. Novembre E, Galli E, Landi F, ym. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:851-57.
4. Siedätyshoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Allergologi- ja Immunologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim (10.5.2002).
5. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, ym. Sublingual immunotherapy with once daily grass allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 802-09.
6. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy 2006; 61: 185-90.
7. Dahl R, Kapp A, Colombo G, ym. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:434-40.



## Haittavuosi 2006

*Vuonna 2006 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin saatiin 1 045 ilmoitusta lääkevalmisteesta (muista kuin rokotteista). Ilmoituksista 617 koski vakavia haittavaikutuksia, joista kuolemaan johti 28. Ilmoituksien määrä oli ensimmäistä kertaa 2000-luvulla pienempi kuin edeltävänä vuotena.*

Terveystieteen ammattilaisten ilmoituksista 20 % saatiin sähköisesti, internetissä täytettävällä ilmoituksella. Loppuvuodesta 2005 järjestelmään tulivat mukaan uutena ilmoittajaryhmänä farmaseutit ja proviisorit. Heiltä saatiin viime vuonna 59 ilmoitusta.

Vuonna 2006 ilmoituksia saatiin 362 lääkeaineesta, joista suurimmasta osasta tuli vain muutama ilmoitus: 237 lääkeaineesta ilmoituksia oli kaksi tai vähemmän. Taulukossa on lueteltu ne lääkeaineet, joista saatiin 10 ilmoitusta tai enemmän. Näistä suurin osa oli myös vuoden 2005 useimmin ilmoitettujen lääkeaineiden luettelossa. Uusia lääkkeitä luettelossa ovat jodivarjoaineet jopromidi ja jobitridoli, muista lääkkeistä duloksetiini, fluvastatiini, adrenaliini ja artekaiini sisältävä paikallispudote, olantsapiini, sulfasalatsiini ja aripipratsoli.

Taulukko ei suinkaan ole luettelo vaarallisimmista lääkkeistä, eikä ilmoitusten määrän perusteella voi vertailla eri lääkeaineiden turvallisuutta keskenään. Lääkkeiden käyttäjämäärissä on huomattavaa vaihtelua, ja runsaasti käytetyistä lääkkeistä saataneen enemmän ilmoituksia kuin niistä, joita käytetään vain vähän. Lisäksi Lääkelaitos kehottaa ilmoittamaan mm. kaikki sellaiset haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla

olleen lääkkeen eli uuden lääkkeen käyttöön. Näin uusista lääkkeistä tehdään todennäköisesti enemmän ilmoituksia kuin vanhoista, tutuista lääkkeistä. Muutkin tekijät saattavat vaikuttaa ilmoitustiheyteen, esimerkiksi tiedotusvälineissä tai muuten esillä olleisiin lääkkeisiin liittyvät haitat saattavat tulla kattavammin ilmoitetuksi.

Kun tarkastellaan eniten ilmoitettuja yksittäisiä haittavaikutuksia, ovat ihoon kohdistuneet haitat tavallisimpia: nokkosrokosta saatiin 69 ilmoitusta ja muista erityyppisistä ihottumista 59. Vakavammat ihohaitat olivat huomattavasti harvinaisempia, esimerkiksi *erythema multiforme* saatiin 6, epidermaalisen nekrolyysistä 6 ja Stevens-Johnsonin oireyhtymästä 2 ilmoitusta. Muita tavallisia haittoja olivat mm. pahoinvointi ja oksentelu (60 ilmoitusta) sekä kuume (31).

### Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineista saatiin yhteensä 66 ilmoitusta, eniten jomeprolistista (38), jopromidista (12) ja jobitridolistista (10). Ilmoituksista 41 tuli samalta alueelta, mikä kuvastanee paikallista ilmoitusaktiivisuutta. Kaikista ilmoituksista 26 arvioitiin vakaviksi, joskaan ei voida varmuudella sanoa, täyttyivätkö vakavuuden kriteerit todella jokaisessa ilmoituksessa, koska potilas siirtyi usein röntgenosastolta muualle jatkoseurantaan ja

-hoitoon. Eniten ilmoitettuja haittoja olivat urtikaria (37) ja muut iho-oireet (12), kuten ihon punoitus sekä pahoinvointi tai oksentelu (12). Myös vaikeamista oireista, kuten anafylaktisesta reaktiosta tai shokista (5) ilmoitettiin.

### Psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet sekä bupropioni

Psykoosilääkkeistä (ATC-luokka N05A) saatiin yhteensä 78 ilmoitusta. Klotsapiini on ollut pitkään ilmoitetuimpien lääkeaineiden listan kärkipäässä. Viime vuonna siitä saatiin ilmoituksia 28, näistä 15:ssä kuvattiin eriasteisia valkosolujen vähenemisiä, neljässä keuhkoveritulppaa ja yhdessä syvä laskimotukos. Ketapiinista saatiin 14 ilmoitusta, tavallisimmat haitat olivat maksa-arvojen nousu (4) ja pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (3). Olantsapiinista saatiin 11 ilmoitusta, risperidonista ja aripipratsolista kummastakin 10. Aripipratsolin käyttöön liittyen ilmoitettiin vapinasta kahdesti, mutta muuten näiden lääkkeiden kohdalla ei noussut esiin yksittäisiä haittoja, joista olisi tullut useampia ilmoituksia.

Masennuslääkkeistä (N06A) saatiin yhteensä 59 ilmoitusta. Eniten ilmoituksia (18) tuli uudehkoista serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjästä duloksetiinista, jonka käyttöaiheena on masennuksen lisäksi naisten ponnistusinkontinenssin hoito.



Kolmessatoista ilmoituksessa mainittiin jokin keskushermostoon tai psyykeen kohdistunut haitta, kuten huimaus, päänsärky, lihasnykäykset, kouristukset, puhehäiriö, agitaatio ja sekavuus, lisäksi vieroitusoireista oli yksi ilmoitus. Ruoansulatuselimistön haitasta ilmoitettiin neljästi. Masennuslääkkeistä venlafaksiini pysyi ilmoitetuimpien lääkeaineiden listalla 10 ilmoituksellaan. Ainoat haitat, joista ilmoitettiin useammin kuin kerran, olivat vieroitusoireet (3) ja hypertensio (2). Bupropionista saatiin 11 ilmoitusta, joissa kuudessa kuvattiin ihottumaa. Muita yksittäisiä haittavaikutuksia olivat sekavuus, huimaus, kouristukset ja päänsärky.

## Ehkäisyvalmisteet

Etonogestreeliä ja etinyyliestradiolia vapauttavasta emättimeen asetettavasta ehkäisyrenkaasta

Vuonna 2006 useimmin ilmoitetut lääkeaineet	
	kpl
jomeproli	38
klotsapiini	28
etonogestreeli + etinyyliestradioli	20
levofloksasiini	20
tsoledronihappo	19
pregabaliini	19
drospirenoni + etinyyliestradioli	18
duloksetiini	18
fluvastatiini	16
rosuvastatiini	15
terbinafiini	15
etorikoksibi	15
simvastatiini	14
adalimumabi	14
ketiapiini	14
etanersepti	13
infliksimabi	13
kapesitabiini	12
bevasitsumabi	12
adrenaliini + artikaiini	12
lamotrigiini	12
jopromidi	12
olantsapiini	11
bupropioni	11
sulfasalatsiini	10
risperidoni	10
aripipratsoli	10
venlafaksiini	10
jobitridoli	10

saatiin 20 ilmoitusta. Eniten ilmoitettiin ei-toivotusta raskaudesta (12 tapausta, joista yksi oli tuulimunaraskaus). Keuhkoveritulpaa oli mainittu kahdessa ilmoituksessa, syvä laskimotukos ja sinustromboosi kumpikin yhdessä. Ehkäisytableteista saatiin yhteensä 36 ilmoitusta, eniten (18) drospirenonia ja etinyyliestradiolia sisältävästä valmisteesta. Näistä 7 koski keuhkoveritulpaa (lisäksi kolme syvää laskimotukosta) ja 6 ei-toivottua raskautta. Kohdunsisäisestä levonorgestreeliä vapauttavasta ehkäisimestä saatiin 9 ilmoitusta, joista kuudessa oli kyseessä raskaus (yksi sijaitsi munanjohtimessa). Norelgestromiinia ja etinyyliestradiolia vapauttavasta ehkäisyläastarista tuli 9 ilmoitusta (6 ei-toivottua raskautta).

## Statiinit

Statiineista saatiin ilmoituksia yhteensä 54, eniten fluvastatiinista (16), rosuvastatiinista (15) ja simvastatiinista (14). Ilmoitukset koskivat tavallisimmin lihaksiin kohdistuneita haittoja, kuten lihaskipuja ja kreatiinihapon nousua (22), näistä ilmoituksissa yhdessä oli mainittu raskauden myöhempiä haittoja. Toiseksi eniten ilmoitettiin maksa-arvojen nousuista (15). Haimatulehduksesta oli 4 ilmoitusta, joista kaksi rosuvastatiinin ja kaksi fluvastatiinin käyttäjillä, jälkimmäisistä ilmoituksista toisessa oli myös atorvastatiini epäiltynä lääkkeenä.

## Selektiiviset immunosuppressantit, solunsalpaajat ja monoklonaaliset vasta-aineet

Selektiivisistä immunosuppressanteista (L04AA) saatiin yhteensä 51 ilmoitusta, eniten adalimumabista (14), jonka ilmoituksista 5 kuvasi ihohaittoja, tuberkuloosista oli ilmoitettu neljästi. Etanerseptistä saatiin 13 ilmoitusta, joista kolme koski pahanlaatuista kasvainta, kolme infektiota, kahdessa ilmoituksessa oli mainittu psoriaasi ja yhdessä tuberkuloosi. Infliksimabin ilmoituksista (yhteensä 13) 4 koski infektiota ja kaksi melanoomaa, tuberku-

loosista ei saatu yhtään ilmoitusta. Muut ilmoitukset kuvasivat yksittäisiä haittoja.

Solunsalpaaja kapesitabiinista saatiin 12 ilmoitusta, joista kaksi koski laskimoveritulpaa. Lisäksi aortan tromboosista ja keuhkoveritulpasta oli kummastakin ilmoitettu kerran. Äkkikuolema oli ilmoitettuna haittana kolmesti, yhdessä näistä tapauksista haittana oli mainittu myös sepelvaltimotauti, lisäksi kammioväriästä oli yksi ilmoitus. Monoklonaalista vasta-ainesta saatiin yhteensä 21 ilmoitusta, joista 12 koski syövän hoitoon käytettyä angiogeneesi-inhibiittoria bevasitsumabia. Bevasitsumabin ilmoituksista kolmessa kuvattiin aortan tromboosi, sydäninfarktista ilmoitettiin kerran samoin kuin aivoinfarktista, sinustromboosista ja tarkemmin määrittelämättömästä tromboosista.

## Pregabaliini ja lamotrigiini

Vuonna 2005 ensimmäistä kertaa ilmoitetuimpien lääkeaineiden listalle nousseesta pregabaliinista saatiin nyt 19 ilmoitusta, joista 9 kuvasi erilaisia keskushermoston ja psyyken haittoja. Perifeerisestä turvotuksesta ilmoitettiin kahdesti samoin kuin ihottumasta. Muut ilmoitukset koskivat yksittäisiä haittoja. Lamotrigiinista saatiin 12 ilmoitusta, joista 9 koski erilaisia ihottumia.

## Mikrobilääkkeet

Mikrobilääkkeistä ilmoitetuimpia olivat tuttuun tapaan fluorkinolonit. Niistä saatiin 33 ilmoitusta, joista 22 koski akillestendiniittiä tai -ruptuuraa. Levofloksasiini oli fluorokinoloneista kärkeä 20 ilmoituksellaan (17 akillestendiniittiä tai -ruptuuraa). Sienilääke terbinafiinista saatiin 15 ilmoitusta, joista 8 koski makuaistin menetystä tai muutosta. Ihohaittoja ilmoitettiin 4, joukossa yksi *erythema multiforme*, haimatulehduksesta saatiin yksi ilmoitus.

## Muut lääkkeet

Bisfosfonaateista ilmoitettiin 23 kertaa, ilmoituksista 19 koski tsoledronihappoa ja leuan osteonekroosia.

Koksibeista saatiin yhteensä 17 ilmoitusta, joista 15 koski etorikoksibia. Viidessä ilmoituksessa mainittiin sydän- ja veren-

kiertoelimistöön kohdistuva haitta (2 sydäninfarktia). Perforoituneesta mahahaavasta ja munuais-ten vajaatoiminnasta oli kummastakin yksi ilmoitus.

Adrenaliinia ja artikaiinia sisältävästä paikallispuudutuksesta, jota käytetään hammastoimenpiteiden yhteydessä, saatiin yhteensä 12 ilmoitusta, joista 7 perät-

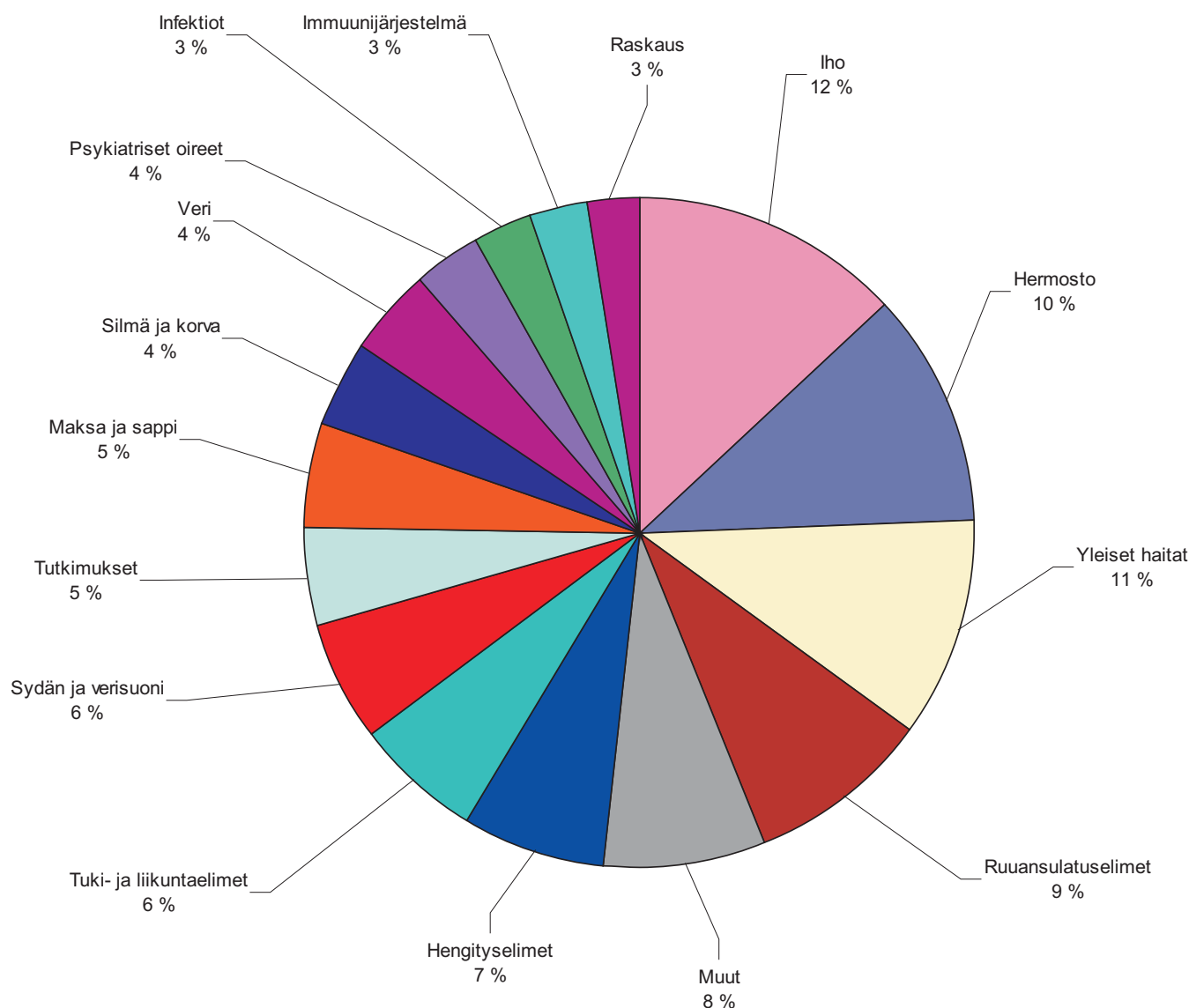
täistä tuli samasta lähteestä. Tavallisimmat oireet olivat sydämentykytys, pahoinvointi, hui-  
maus ja hypoestesia. Anafylaktisesta reaktiosta ilmoitettiin kerran.

Sulfasalatsiinista saatiin 10 ilmoitusta. Valkosolujen vähäisyydestä ja ihohaitasta saatiin kummastakin 3 ilmoitusta.

## Lääkelaitos kiittää kaikkia lääkehaitan ilmoittaneita terveydenhuollon ammattilaisia

Haittavaikutuksesta ilmoittaminen on tärkeää, koska erityisesti harvinaiset haitat ja yhteisvaikutukset voivat tulla esiin vasta laajemman lääkekäytön yhteydessä ja erilaisia potilasryhmiä hoidettaessa.

Lääkelaitos ilmoittaa kaikki vakavat haitat Euroopan lääkeviraston haittavaikutustietokantaan, johon kerätään haittailmoituksia kaikista EU/ETA-maista. Lisäksi kaikki haitat ilmoitetaan WHO:n haittavaikutustietokantaan, johon yli 90 maata lähettää haittavaikutustietoja. Tällä toiminnalla pyritään lisäämään potilaan lääketurvallisuutta.



*Ilmoitetut haitat kohde-elinryhmittäin v. 2006*

## Biologisten reumalääkkeiden haittavaikutuksista

Vuodesta 1999 lähtien infliksimabia ja muita biologisia lääkkeitä on käytetty nivelreuman hoidossa. Suomen lääkemyyntirekisterin mukaan infliksimabia myytiin viime vuonna 0,31, etanerseptia 0,22, adalimumabia 0,19 ja anakinraa 0,01 DDD/1 000 as./vrk. Käytön lisääntyessä on ilmennyt uusia lääketurvallisuuden huolenaiheita. Lääkelaitokselle on ilmoitettu 265:stä biologisten lääkkeiden käyttöön liittyneestä haittavaikutuksesta 186 reumapotilaalla. Infektiot ja antotapaan liittyneet oireet ovat eniten ilmoitettuja haittoja.

Nivelreuma on krooninen tulehdustila, joka aiheuttaa nivelten turvotusta, kipua ja rustotuhhoa. Sairauden lääkehoidolla pyritään kivun ja tulehduksen hallintaan, vähentämään niveltuhhoa sekä parantamaan toimintakykyä ja elämänlaatua. Nykyisiin hoitoihin kuuluvat oireenmukainen lievitys tavanomaisilla tulehduskipulääkkeillä tai kipulääkkeillä sekä rustotuhon estämiseksi tautiprosessiin vaikuttavilla lääkkeillä (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) annettava hoito. Lisäksi lääkehoidossa käytetään glukokortikoidia ja muita reumalääkkeitä.

Vaikka DMARD-lääkkeitä pidetään nykyisin ensi linjan hoitona vasta diagnosoidussa nivelreumassa, biologisten DMARD-lääkkeiden käyttö on viime aikoina yleistynyt. Biologisten lääkkeiden vaikutus kohdistuu sytokiineihin, joiden uskotaan olevan tulehduksen (tuumorinekroositekijä, TNF) ja niveltuhon (interleukiini-1) välittäjiä reumaattisissa nivelissä. Infliksimabi, etanersepti ja adalimumabi estävät TNF-alfaa, kun taas anakinra on interleukiini-1:n estäjä. Myös rituksimabi, kimeerinen anti-CD20-monoklonaalinen vasta-aine on hyväksytty nivelreuman hoitoon. Tiedot näiden uusien biologisten lääkkeiden turvallisuudesta ovat rajallisia, mutta lisätietoja saadaan jatkuvasti lääketurvaseurannan avulla (1).

Lääkelaitoksen haittavaikutus-

**Taulukko 1. Biologisten reumalääkkeiden eniten raportoidut haittavaikutukset kohde-elinryhmittäin.**

Lääke	Potilaiden lukumäärä	Haittaoireiden lkm	Vakavien haittaoireiden lkm	MedDRAn termit kohde-elinryhmittäin (SOC)	Haittaoireiden lkm
Infliksimabi	100	139	72 *	Infektiot	14
				Kasvaimet	9
				Ihohaitat	9
Etanersepti	47	70	28	Infektiot	12
				Antopaikan reaktiot ja muut yleisoireet	8
				Hermosto	8
				Iho	8
Adalimumabi	32	45	24	Infektio	8
				Antopaikan reaktiot ja muut yleisoireet	5
				Iho	5
Anakinra	4	6	3	Haitat jakautuvat eri SOCeihin	
Rituksimabi **	3	5	3	Haitat jakautuvat eri SOCeihin	
<b>Yhteensä</b>	<b>186</b>	<b>265</b>	<b>130</b>		

\* näistä viisi on johtanut kuolemaan

\*\* mukana rituksimabin haitat vain reuman hoidossa

rekisteriin oli tehty 15.3.2007 mennessä 186 haittavaikutusilmoitusta biologisista lääkkeistä (taulukko 1).

### Injektiokohtaan ja infuusioon liittyneet reaktiot

Antotapaan liittyvät oireet ovat yleensä biologisten lääkkeiden haittavaikutuksia. Noin 12 % Lääkelaitokselle ilmoitetuista

haittavaikutuksista kuuluvat tähän ryhmään (taulukko 2). Ihonalaisesti annettavien lääkkeiden (adalimumabi, etanersepti ja anakinra) haittoja ovat injektiokohtaan rajoittuvat ihottumat ja paukammat. Nämä reaktiot ovat lieviä eivätkä vaadi erityistä hoitoa lukuun ottamatta oireenmukaista hoitoa.

Anafylaktiset infuusioreaktiot ovat yleisiä infliksimabin ja rituk-

**Taulukko 2. Injektiokohtaan ja infuusioon liittyneet reaktiot**

	Infliksimabi	Etanersepti	Adalimumabi	Anakinra	Rituksimabi
Allerginen reaktio ja ihottuma	12	3	1		
Anafylaktoidinen reaktio	4	2			
Anafylaktinen reaktio ja sokki	2+2				1
Injektiopaikan reaktio		3		1	

**Taulukko 3. Infektiotapaukset**

	Infliksimabi	Etanersepti	Adalimumabi	Anakinra	Rituksimabi
Pneumonia	2		1		
<i>Pneumocystis carini</i> pneumonia	2				
(Keuhkoinfltraatio)	2		1	1	
(Sydänpuustulehdus)	2	1			
(Keuhkopuustulehdus)	1				
Bakteriaalinen/septinen niveltulehdus	2	2			
Enkefaliittinen herpes	1				
Sytomegalovirusinfektio	2				
Herpes zoster	1				
Varicella zoster			1		
Infektio	2	1			
Tuberkuloosi-infektio	10	2	8		
Sepsis	1	2			
Erysipelaasi		1	1		
Lintutuberkuloosibakteeri			1		

simabin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia. Nämä reaktiot ovat ohimeneviä ja niitä voi vähentää pienentämällä infuusi nopeutta ja tarvittaessa antihistamiinilla tai kortikosteroidilla. Ennen rituksimabi-infusiota potilaan tulisi saada metyyli prednisonia akuutin infuusioreaktion vähentämiseksi.

## Infektiot

Vakavista infektiosta on raportoitu anti-TNF-hoitoa koskeneissa kliinissä tutkimuksissa, ja jot-

kut niistä ovat liittyneet TNF-estäjien käyttöön. Lääketurvaseurannassa sekä meta-analyseissä on myös osoitettu infektioriskin lisääntymistä TNF-estäjillä hoidetuilla niveleruumapotilailla (1, 2) ja tämän riskin on osoitettu lisääntyvän potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet anakinra- tai etanerseptihoitoa.

*British Society for Rheumatology Biologics Registerin* tuoreet tulokset osoittivat, että aktiivista nivelerumaa sairastaville potilaille TNF-hoitoon liittyi ihon ja pehmytkudosisinfektion lisäänty-

nyt vaara, mutta ei vakavan yleisinfektion riskiä.

TNF-alfa on tärkeä osa mykobakteerin vastaista immuunijärjestelmää erityisesti granulomien muodostumisessa. TNF:n esto näyttää lisäävän tuberkuloosin ja muiden granulomatoottisten sairauksien, kuten listerioosin tai histoplasmoosin vaaraa. Useimmat tuberkuloositapaukset ilmenivät melko pian lääkähoidon aloittamisen jälkeen, mikä viittaa pikemminkin latentin sairauden aktivoitumiseen kuin uuteen tartuntaan. EMEA antoi infliksimabia koskevan tiedotteen vuonna 2000 arvioituaan 28 infliksimabihoitoon liittyntä tuberkuloositapausta. Suositellaan, että potilaat seuloetaan latentin tuberkuloosin varalta. Lisäksi potilaita tulee tarkkailla mahdollisten bakteeri- tai opportunististen infektioiden varalta. Tämä koskee erityisesti leikkaukseen menossa olevia potilaita.

Läkelaitoksen haittavaikutustietokannassa on 20 biologisiin lääkkeisiin liittyntä tuberkuloositapausta. Latenssiaika vaihteli potilailla yhdestä 27 kuukauteen. Yhteenvedo infektiosta on taulukossa 3.

## Kasvaimet

Tuumoririskin, erityisesti hematologisten maligniteettien, mahdollisesta lisääntymisestä on raportoitu viime aikoina, vaikka näyttö on ristiriitaista. Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu lymfooman ja muiden ihosyöpien kuin melanoomien määrän lisääntymistä. Toisaalta muun tyyppisten maligniteettien ilmaantumisen TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla todettiin olevan samaa tasoa tai vähäisempää kuin väestöllä yleensä (3). Tuoreen tutkimuksen mukaan näyttää siltä, että biologisten lääkkeiden käyttäjillä ei ole hematologisten kasvaimien ja kiinteiden kasvaimien merkittävää riskiä verrattuna metotreksaatin käyttäjiin (4). Biologisten lääkkeiden melko lyhyen käyttökokemuksen vuoksi on vaikea arvioida, lisäävätkö ne kasvainten riskiä. Varovaisuutta



Taulukko 4. Kasvaimet

	Infliksimabi	Etanersepti	Adalimumabi	Anakinra	Rituksimabi
Rintasyöpä		1	1		
Hepatosellulaarinen karsinoma	1				
Lymfooma	1				
Melanooma	1	1			
Meningiooma	1				
Akuutti/krooninen myeloidinen leukemia	2				
Munasarjasyöpä	1	1			
Haimasyöpä	1				
Eturauhassyöpä		1			

Taulukko 5. Hematologiset haitat

	Infliksimabi	Etanersepti	Adalimumabi	Anakinra	Rituksimabi
Granulosytopenia			1		
Leukopenia	2				
Neutropenia	1	1			
Trombosytopenia	1				
Pansytopenia		1	1		

Taulukko 6. Maksaan liittyneet reaktiot

	Infliksimabi	Etanersepti	Adalimumabi	Anakinra	Rituksimabi
Hepatiitti	2		1		
Maksaentsyymien nousu	7	1			
Rasvamaksa	1				

tulee kuitenkin noudattaa, kun TNF-hoitoa suunnitellaan potilaalle, jolla on aikaisemmin ollut syöpä tai kun harkitaan jatkohoitoa syöpää sairastavalle potilaalle.

EMEA totesi vuonna 2005 tupakointiin liittyneiden maligniteettien lisääntyneen infliksimabilla hoidetuilla potilailla, joilla oli krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus ja jotka olivat aiemmin tupakoineet paljon. Infliksimabin valmisteyhteenvedo päivitettiin sen mukaisesti. Kaikki Lääkelaitokselle ilmoitetut TNF-estäjiin liittyneet syöpätapaukset on lueteltu taulukossa 4.

### Sydämen vajaatoiminta

Infliksimabipotilailla todettiin sydämen vajaatoiminnasta johtuvaa sairaalahoidon ja kuolleisuuden lisääntymistä, varsinkin suurten annosten yhteydessä. Adalimumabilla ja etanerseptillä hoidetuilla potilailla on myös raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Infliksimabi ja adalimumabi ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu yhdestä sydämen vajaatoimintatapauksesta infliksimabipotilaalla.

### Hematologiset vaikutukset

Biologista lääkkeitä on raportoitu muutamista hematologisista haitoista, joihin on liittynyt kliinisesti merkittävää sytopeniaa (taulukko 5). Pansytopeniaa ja aplastista anemiaa on raportoitu harvoin etanerseptipotilailla. Jotkut tapauksista ovat olleet fataaleja. Jos verenkuvamuutoksia todetaan, biologinen lääkehoito tulee lopettaa.

### Maksan toiminnan häiriöt

Biologisten lääkkeiden käyttöön on liittynyt muutamia ikteruksen ja ei-tarttuvan hepatiitin tapauksia. Yksittäisiä maksansiirtoon tai kuolemaan johtaneita maksan vajaatoiminnan tapauksia on havaittu. Hepatiitti B:n oireita on ilmennyt infliksimabipotilailla, jotka olivat viruksenkantajia. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu 12 maksahaitasta (taulukko 6).

### Lupus erythematosus ja vaskuliitti

Kliinisissä tutkimuksissa niistä infliksimabipotilaista, joilla oli alunperin ei ollut tumavasta-aineita, noin puolelle kehittyi tutkimuksen aikana vasta-aineita. Lukuksen tapaiseen oireyhtymään viittaavia kliinisiä oireita on ollut harvoin. Lääkelaitoksen tietokantaan on ilmoitettu kahdesta *Lupus erythematosus* -potilaasta, joista toinen sai infliksimabia ja toinen adalimumabia. Yhdellä infliksimabia saaneella potilaalla on raportoitu tumavasta-aineita. Vaskuliitteja on raportoitu kahdella infliksimabi- ja yhdellä adalimumabipotilaalla.

### Neurologiset vaikutukset

TNF-alfa-estäjien käytön yhteydessä on todettu demyelinisoivan sairauden kliinisiä tai röntgenologisia oireita, jotka voivat viitata esimerkiksi MS-tautiin tai näköhermon tulehdukseen. Hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti määrättäessä näitä lääkkeitä potilaalle, jolla on demyelinisoiva sairaus. Lääkelaitokselle on ilmoitet-

tu yhdestä demyelinisoivasta oireistosta etanerseptipotilaalla.

### Ihoreaktiot

Kansallisesta biologisten reumalääkkeiden rekisteristä (*National Register of Biological Treatment in Finland*, ROB-FIN) viideltä vuodelta julkaistu tieto osoitti, että raportoiduista 308 vaikutuksesta 35 % oli ihovaikutuksia. Lääkelaitokselle on ilmoitettu yhdestä vakavasta infliksimabiin liittyneestä nokkosihottumasta ja yhdeksästä ei-vakavasta ihottumasta, joista kuusi liittyi etanerseptin, yksi infliksimabin ja kaksi adalimumabin käyttöön.

### Johtopäätöksiä

Siitä huolimatta, että reumasairauksien hoidossa biologisia lääkkeitä on käytetty yli seitsemän vuoden ajan, lääkkeiden turvallisuusprofiilia ei ole vielä kokonaan selvitetty.

Käytön lisääntyessä on ilmennyt uusia lääketurvallisuuden huolenaiheita, kuten mykobakteeri- ja opportunistiset infektiot, sytopeniat, lymfooma, lupus, demyelinisoivat sairaudet, sydämen vajaatoiminta ja maksatoksisuus. Näitä koskevat turvallisuustiedot on päivitetty biologisten valmisteiden valmisteyhteenvetoihin ja pakkausselosteisiin.

Lääkelaitokselle on ilmoitettu 265 biologisten lääkkeiden käyttöön liittyneestä haittavaikutuksesta 186 potilaalla. Valtaosa ilmoituksista on luokiteltu vakaviksi. Koska haittavaikutukset ovat yleensä aliraportoituja, ovat kauppaantulon jälkeinen valvonta ja huolellinen monitorointi välttämättömiä potilasturvallisuuden vuoksi. Lääkehoitoa toteuttavan käytännön lääkärin on aina punnittava näistä lääkkeistä saatavat hyödyt mahdollisia haittoja vastaan. Potilaita tulee seurata säännöllisesti.



61-vuotias mies, jonka nivelpsoriaasiin liittyntä tulehdusta hoidettiin infliksimabilla ja metotreksaatilla, sai valtavan hematooman kaaduttuaan pallo-ottelussa. Potilas ei ollut vielä toipunut 3 kuukautta tapahtuman jälkeen, jolloin tapauksesta ilmoitettiin Lääkelaitokselle. Hematoomasta on raportoitu harvoin biologisten lääkkeiden käytön yhteydessä.

Haitan on raportoinut lääkäri Pirkko Ahokas-Tuohinto. Kuva julkaistaan potilaan luvalla.

### Kirjallisuus

1. European public assessment reports for authorised medicinal products for human use. <http://emea.eu.int>.
2. Bongartz T ym. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA*. 2006;295:2275.
3. Askling J ym. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421.
4. Setoguchi S ym. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2006;54:2757.
5. Kontinen L ym. Biological treatment in rheumatic diseases: results from a longitudinal surveillance: adverse events. *Rheumatol Int*. 2006;26:916.

## EMA suosittaa telitromysiinin käytön rajoittamista

Euroopan lääkevirasto esittänyt rajoituksia Ketekin käyttöön. Keuhkoputkitulehduksen, sivuontelotulehduksen ja nielutulehduksen hoidossa suositellaan Ketekin käyttöä vain silloin, kun infektion aiheuttanut bakteerikanta on todistettusti tai oletettavasti resistentti muille bakteerilääkkeille tai mikäli infektiota ei voida hoitaa muulla makrolidi- tai beetalaktaamiantibiootilla.

Neljänteen käyttöaiheeseen eli sairaalan ulkopuolelta hankittuun keuhkokuumeeseen ei käyttörajoituksia esitetä.

EMA:n lääkevalmistekomitea suosittaa myös, että telitromysiiniä ei saa käyttää potilailla, joilla on halvausmainen lihasheikkous, *myastenia gravis*. Lisäksi CHMP voimistaa ohimeneviin tajuttomuuskohtauksiin sekä näköhäiriöihin liittyviä varoituksia.

CHMP on arvioinut laajasti telitromysiinin tehoa ja turvallisuutta tammikuusta 2006 lähtien. Lopullinen arvio valmistui viime kuussa. CHMP toteaa, että telitromysiinin teho on osoitettu kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa. Kuitenkin sen käyttöön liittyy tiettyjen haittavaikutusten riski, joista osa voi olla vakavia. Näihin vakaviin haittoihin kuuluvat myastenia graviksen paheneminen (voi olla henkeä uhkaava), ohimenevät tajunnanmenetyskohtaukset ja ohimenevät näköhäiriöt. Vakavista maksahaitoista on raportoitu harvoin, eikä niitä ilmene useammin kuin muilla vastaavilla antibiooteilla.

CHMP toteaa, että telitromysiinin hyödyt ovat edelleenkin sen haittoja suurempia keuhkoputkitulehduksen, sivuontelotulehduksen ja nielutulehduksen hoidossa, mikäli noudatetaan päivitettyä valmisteyhteenvetoa.

Lääkäreitä kehoitetaan ottamaan huomioon sekä mikrobilääkkeiden käyttösuositukset että paikallinen antibioottiresistenssitilanne.

Marko Luhtala

## Oma lääkehaittahavaintomme

# Neuroleptioireyhtymä ja venlafaksiini

58-vuotiaalla naisella on perussairautena hyvässä hoitotasapainossa oleva ohimolohkoalkuinen epilepsia. Hän on ollut eläkkeellä 10 vuotta konversio-oireiden vuoksi. Ne ilmenevät mm. kohtauksittaisena kävelyvaikeutena, kaatuilemisena ja epileptiakoh- tausten simulaationa. Lisäksi hän sairastaa masennusta, paniikkihäiriötä, ja v. 1997 häneltä hoidettiin rintasyöpä. Psykkisten oireiden vuoksi hän asuu palvelukodissa.

Potilaalla oli ollut 4–6.10.2006 hoitajakso yliopistollisessa sairaalassa diabeteksen puhkeamisen vuoksi, matalan C-peptidi pitoisuuden perusteella epäiltiin lähinnä tyypin I diabetestä. Oireina oli ollut voimakasta laihtumista muutaman kuukauden aikana (55–38 kg) sekä janontunnetta. Hänelle oli ilmennyt jäykistelykohtauksia, joiden aikana hän kykeni puhumaan. Koh- tauksia pidettiin simuloituina epileptia-kohtauksina. Potilaalle aloitettiin glargin- ja aspartinsuliinihoidot ja hänet siirrettiin jatkohoitoon terveyskeskukseen.

Jäykistelykohtauksia alkoi ilmetä enenevästi, ja 8.10.2006 ilmaantui kuumetta 39,5 °C ja hypoglykemiaa 1,4 mmol/l, minkä vuoksi potilas siirrettiin takaisin yliopistosairaalaan. Tässä vaiheessa lääkityksenä oli glarginisuliini 8 ky x 1, aspartinsuliini 2 ky aterioiden yhteydessä, klonatsepaami 1 mg x 2 + 1 + 1, karbamatepiini 200 mg x 3, mirtatsapiini 15 mg x 1, venlafaksiini 150 mg + 75 mg, tarvittaessa oksatsepaami 15 mg x 1–3 tsopikloni 7,5 mg 1/2–1 x 1 ja parasetamoli 500 mg x 1–3.

Päivystyspoliklinikalla potilas sai jälleen jäykistelykohtauksia, hänellä todettiin metabolinen asi-

doosi pH 7,31 ja BE –9,6 ja hypoglykemia 2,2 mmol/l, joka korjaantui 5 %:lla glukoositiputuksella. Leukosytoosia 18,7 x 10<sup>9</sup>/l, ja kreatiniinin nousua (160 µmol/l) pidettiin kuivumisen aiheuttamina. CRP oli normaali. Potilaalle aloitettiin runsas nesteytys ja siirrettiin tarkkailuosastolle, jossa kuume nousi yli 40 °C ja potilas oli jäykkä ja hikoili runsaasti. Meningismiä ei todettu, yleisestä lihasjäykkyydestä huolimatta leuka taipui rintaan.

Tarkkailuosastolla kreatiini- naasi (CK) oli hiukan koholla 250 U/l ja todettiin selkeä laktatemia 5,09 mmol/l. Potilas oli takykardinen (144/min) ja hypertensiivinen (178/82 mmHg). Thorax-rtg ja natiivivatsa olivat normaalit, mutta virtsassa leukosyytit, erytrosyytit ja glukoosi +++, albumiini ++, nitriitti ja keto- aineet negatiiviset, näytteestä todettiin myöhemmin kasvavan kaimille tutkituille lääkkeille herkkä *E. coli*. Heräsi epäily urosepsik- sestä ja potilas siirrettiin sisätauti- teho-osastolle ja hän sai sipro- floksasiinia ja kefuroksiimia.

Teho-osastolla jäykkyys edel- leen lisääntyi ja kuume nousi 41 °C, tajunnan taso aleni ja hengi- tys kävi katkonaiseksi, joten hap- peutuminen turvattiin muutaman tunnin ajan nieluputkella ja CPAP-hoidolla. Asidoosi, laktate- mia, kreatiniinin nousu (ad 277 µmol/l) ja lievä hyperkalemia korjaantuivat nesteytyksellä no- peasti, mutta CK nousi ad 1246 U/l. Vatsan ultraääni- ja pään CT-tutkimuksissa ei todettu poik- keavaa. Potilaalta otettiin likvor- näyte, joka oli artefakta-verta lu- kuun ottamatta normaali. Likvo- rin bakteerivärjäys ja viljely oli- vat negatiivisia, kuten sairaalaan tullessa otetut veriviljelytkin. Sy-

dämen ultraäänitutkimuksessa ei todettu poikkeavaa. EEG-tutki- muksessa todettiin lievä epäspesi- finen yleishäiriö, mutta ei epilep- tistä toimintaa, eikä enkefaliittiin viittaavaa. Pään CT uusittiin, koska tajunnantaso oli edelleen alentunut ja ensimmäisessä CT:ssä oli ollut runsaasti liikear- tefaktaa. Uudessakaan CT:ssä ei havaittu poikkeavaa, lukuun ot- tamatta nesteretenttiota sfenoidaa- li- ja etmoidaalisinuksissa.

Venlafaksiini ja mirtatsapiini tauotettiin teho-osastolle siirrettä- essä, laskimonsisäinen diatsepaa- mi helpotti jäykkyyttä. Yleistila ja kuumeilu korjaantuivat nestey- tyksin. CRP nousi vain ad 14 mg/l, lasko oli normaali. Neuro- login tutkimuksessa potilas oli ta- junnantasoltaan normaali, asialli- nen ja orientoitunut, kakektisen laiha nainen. Hänellä todettiin voimakkaasti koholla oleva lihas- tonus lyijyputkimaisena jäykkyy- tenä. Lihakset olivat myös pal- paatioarat. Jännevenytysheijasteet olivat vaimeat ja symmetriset, ja Babinskin merkki negatiivinen molemmiin puolin. Vapinaa tai myoklonioita ei havaittu, ja muu neurologinen status oli normaali. Lihaskäykkyyden vuoksi potilas ei päässyt itse nousemaan vuoteesta. CK oli reilusti koholla ottaen huomioon potilaan vähäisen lihasmassan. Neurologisen tutki- muksen perusteella heräsi epäily venlafaksiinin aiheuttamasta pa- hanlaatuisesta neuroleptioireyhty- mästä (MNS) ja oraalinen bromokriptiini 5 mg x 3 aloitet- tiin noin vuorokauden kuluttua sairaalaan tulosta.

Tajunnantason korjaannuttua potilas siirrettiin vuodeosastolle reilun vuorokauden tehohoitojak- son jälkeen. Jaloissa oli edelleen jäykkyyttä ja bromokriptiini-

annos suurennettiin ad 15 mg x 3. Vuodeosastolla maksa-arvot suurenivat; S-ALAT ad 1412 U/l, S-ASAT ad 1403 U/l, S-GT ad 660 U/l. Bilirubiini, S-AFOS ja INR pysyivät normaalina. Vatsan ultraäänitutkimuksessa todettiin tällä kertaa pieni määrä vapaata nestettä ja jonkin verran pleuranestettä molemmin puolin. Esomepratsoli, parasetamoli ja karbamatsepiinilääkitykset keskeytettiin ja maksa-arvot pienenivät. Maksareaktion vuoksi karbamatsepiini vaihdettiin leveti-rasetaamiksi 500 mg x 2.

Potilas siirrettiin jatkohoitoon terveyskeskusvuodeosastolle kymmenen päivän sairaalajakson jälkeen, tässä vaiheessa CK oli vielä koholla 455 U/l. Lihasjäykkyys oli selvästi lievittynyt eikä lihaskipua enää ollut. Bromokriptiinihoitoa jatkettiin annoksella 10 mg x 3. Terveyskeskuksessa CK normalisoitui 169 U/l, bromokriptiinihoito voitiin lopettaa ja potilas siirrettiin yhdeksän päivän kuluttua palvelukotiin.

Venlafaksiini oli aloitettu potilaallemme noin vuotta ennen sairaalajaksoa 75 mg x 1 ja annosta oli suurennettu noin puoli vuotta myöhemmin annokseen 150 mg + 75 mg. Ilmeisesti annos oli liian suuri ottaen huomioon potilaan pienen koon ja diabeteksen puhkeamisen aiheuttaman kuivumisen ja laihtumisen. Myös virtsatieinfektio ja sinuiitti saattoivat olla laukaisevina tekijöinä. Varmistimme terveyskeskuksesta, ettei potilas ollut saanut neuroleptiä edeltävän hoitajaksonsa aikana.

Valmisteyhteenvedon mukaan venlafaksiini (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä) voi aiheuttaa neuroleptioireyhtymän harvinaisena haittana (> 0.01% ja < 0.1%). Tähän sopivat potilaalla olleet hypertermia, lihasjäykkyys CK-nousui-neen, asidoosi, tajunnanhäiriö, takykardia ja korkea verenpaine. Erotusdiagnostisena vaihtoehtona olevaa serotoniinioireyhtymää vastaan puhuu agitaation, vilkkaiden heijasteiden ja ripulin puuttuminen sekä lihasjäykkyys-painotteinen oirekuva tajunnantason laskuineen.

Potilas oli käyttänyt ainakin vuoden ajan myös mirtatsapiinia 15 mg. Se on presynaptinen alfa<sub>2</sub>-antagonisti, joka lisää noradrenergistä ja serotonergistä neurotransmissiota. Sen valmisteyhteenvedossa ei ole mainintaa MNS:n mahdollisuudesta, eikä kirjallisuudesta löydy kuin yksi tapaus (1), jossa MNS oli aiheutunut alle kahdessa vuorokaudessa haloperidolin vaihtamisesta risperidoniin ja mirtatsapiiniin. Tässäkin tapauksessa epäiltiin haloperidolin ja risperidonin yhteisvaikutuksen aiheuttaneen MNS:n.

Venlafaksiinin aiheuttamia MNS-tapauksia on kirjallisuudessa kuvattu kaksi. 44-vuotiaalle miehelle liitettiin aiempaan trifluoperatsiini 1 mg x 3 -lääkitykseen venlafaksiini (annos 75 mg). 12 tuntia ensimmäisen venlafaksiiniannoksen jälkeen alkoi oireilu, joka diagnosoitiin MNS:ksi (2). Tässä tapauksessa potilaalla oli siis jo käytössä neurolepti, ja kirjallisuuden perusteella on mahdollista, että kyseessä oli serotoniinioireyhtymä, eikä MNS (3). Lisäksi on julkaistu tapaus, jossa 68-vuotiaalle miehelle aloitettiin aiemman buspironi- ja tratsodonilääkityksen lisäksi amantadiini ja venlafaksiini ja molempien annosnoston jälkeen ilmaantui MNS:ksi diagnosoitu tila (4). Lisäksi on julkaistu yliannostuksesta johtuneita MNS-tapauksia, joissa venlafaksiinia on käytetty muiden lääkaineiden kanssa (5, 6, 7). Näissäkin tapauksissa käytössä on ollut myös neurolepti toisin kuin potilaallemme. Venlafaksiinilla ei ole havaittu dopamiinireseptoriantagonismia kuten neurolepteillä, mutta tuoreessa tutkimuksessa (8) todettiin SPECT-menetelmällä terveillä vapaaehtoisilla venlafaksiinin 150 mg:n annoksella lisäävän dopamiinitransportterien tarjolla oloa aivojen *corpus striatumissa*. Tämä voi mahdollisesti laskea dopamiinipitoisuutta synaptisessa raossa ja altistaa MNS:lle. Myös selektiivisellä serotoniinin takaisinoton estäjällä, paroksetiinilla on raportoitu muutama MNS-tapaus ilman neuroleptiä (9), joista osa on julkaistu ei-englanninkielisessä kirjallisuudessa (10, 11).

Vaikka MNS:n mahdollisuus on mainittu venlafaksiinin valmisteyhteenvedossa, siitä on syytä muistuttaa käytettäessä venlafaksiinia ja muita lääkkeitä, jotka eivät ole neuroleptejä, kuten metoklopramidia. Ainakin potilaalla, jolla annos on kokoon nähden suuri ja ilmaantuu altistavia tekijöitä, kuten laihtumista, kuivumista ja infektoita, tulee MNS:n mahdollisuus pitää mielessä.

## Kirjallisuus

1. Reeves RR, Mack JE, Torres RA. Neuroleptic malignant syndrome during a change from haloperidol to risperidone. *Ann Pharmacother* 2001;35:698-701.
2. Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. *Lancet* 2000;354:289-290.
3. Cassidy EM, O'Kearne V. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. *Lancet* 2000;355:2164-2165.
4. Lu TC, Chu PL, Wu CS, Tsai KC, Chen WJ. Neuroleptic malignant syndrome after the use of venlafaxine in a patient with generalized anxiety disorder. *J Formos Med Assoc* 2006;105:90-93.
5. Ferioli V, Manes A, Melloni C, Nanni S, Boncompagni G. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by clozapine and venlafaxine: early brief treatment with dantrolene. *Can J Psychiatry* 2004;49:497-498.
6. Precourt A, Dunewicz M, Gregoire G, Williamson DR. Multiple complication and withdrawal syndrome associated with quetiapine/venlafaxine intoxication. *Ann Pharmacother* 2005;39:153-156.
7. Kaufman KR, Levitt MJ, Schiltz JF, Sunderram J. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome in the critical care setting: case analysis. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:201-204.
8. Shang Y, Gibbs MA, Marek GJ, Stiger T, Burstein AH, Marek K, Seibyl JP, Rogers JF. Displacement of serotonin and dopamine transporters by venlafaxine extended release capsule at steady state: a [<sup>123</sup>I]2, -carbomethoxy-3, -(4-iodophenyl)-tropane single photon emission computed tomography imaging study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:71-75.
9. Tani H, Ichihashi K, Inoue K, Fujita K, Okazaki Y. Possible neuroleptic malignant syndrome related to concomitant treatment with paroxetine and alprazolam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1176-1178.
10. Nishimura H, Kashima N. A case of probable neuroleptic malignant syndrome induced by monotherapy with paroxetine. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2004;106:723-726.
11. Hamada Y, Miyamoto K, Inatsugi Y, Suzuki H, Kusunoki S. A case of Parkinson's disease with neuroleptic malignant syndrome induced by paroxetine. *Rinsho Shinkeigaku* 2006;46:575-578.



# Vanhukset ja peruskorvatut psyykenlääkkeet

*Avohoidon psyykenlääkkeiden käyttö on väestöön suhteutettuna yleisintä vanhimmissa ikäluokissa. Vanhuksilla valtaosa avohoidon psyykenlääkekulutuksesta on lääkekorvaustietojen perusteella muuta kuin vaikeiden ja pitkäaikaisten mieleterveyden häiriöiden hoitoa.*

Avohoidon osuus psyykenlääkkeiden kulutuksesta on viime vuosina kasvanut. Vuonna 2005 83 % psykoosilääkkeistä ja 93 % masennuslääkkeistä käytettiin avohoidossa [1]. Tuolloin lääkekorvauksia saivat masennuslääkkeistä eniten 85–94-vuotiaat (miehistä 12 %, naisista 17 %) [2] ja psykoosilääkkeistä eniten 90 vuotta täyttäneet (naisista 8,6 % ja miehistä 7,2 %) [3]. Myös dementiaalääkkeiden käyttö on yleisintä vanhuksilla [4] ja on yleistynyt nopeasti: sekä dementiaalääkkeiden kulutus että niistä lääkekorvauksia saaneiden määrä on kymmenkertaistunut vuodesta 1999 vuoteen 2005 [1, 5].

Vanhusten lääkkeiden käyttöä 1990-luvulla selvittäneessä *Liedon iäkkäät* -tutkimuksessa 64 vuotta täyttäneillä toiseksi yleisimpiä lääkkeitä (heti sydän- ja verisuonitautien lääkkeiden jälkeen) olivat keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, joista suurin osa oli psyykenlääkkeitä [6]. Eniten psyykenlääkkeitä käyttivät kotona asuvista vanhuksista kaikkein iäkkäimmät.

Kuopilaisten 75 vuotta täytäneiden henkilöiden lääkekäyttöä selvittäneessä tutkimuksessa [7, 8] useampi kuin joka kolmas kotona asuneista vanhuksista käytti vähintään yhtä ja joka kahdeksas vähintään kahta psyykenlääkettä [7]. Käyttö oli sitä yleisempää mitä iäkkäämmistä henkilöistä oli kyse. Dementoituneilla oli käytössään kuusi kertaa useammin psykoosilääkkeitä ja kaksi kertaa useammin masen-

nuslääkkeitä kuin muilla kotona asuvilla vanhuksilla, mutta rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttö oli molemmissa ryhmissä jokseenkin yhtä yleistä. Ei-dementoituneista kotona asuvista psykoosilääkkeitä käyttäneistä vanhuksista kaksi kolmasosaa käytti myös muita psyykenlääkkeitä [8].

Vaikka vanhusten psyykenlääkkeiden käyttöä on viime vuosina tarkasteltu useasta eri näkökulmasta, on syytä tarkentaa kuvaa niiden kotona asuvien ikäihmisten osalta, joilla ei perussairautena ole ollut vaikeaa mielen terveyden häiriötä. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli kuvata kattavasti peruskorvattujen psykoosi- ja masennuslääkkeiden käyttöä 75 vuotta täyttäneillä avohoidon potilailla. Tarkasteluun otettiin mukaan myös dementiaalääkkeet, sillä psyykenlääkkeiden käyttö on erilaista dementoituneilla ja ei-dementoituneilla [8, 9]. Vertailukohtana käytettiin soveltuvien osin peruskorvattujen psyykenlääkkeiden käyttöä työikäisessä aikuisväestössä. Erityiskorvausoikeustietojen avulla rajattiin tutkimuksen ulkopuolelle kehitysvammaiset ja vaikeista mielen terveyden häiriöistä kärsivät psyykenlääkkeiden käyttäjät.

## Aineisto ja menetelmät

Aineisto poimittiin Kelan tiedostoista. Reseptirekisteristä haettiin lääkeostotiedot niille henkilöille, joille oli vuonna 2005 maksettu lääkekorvauksia psykoosilääkkeistä (N05A), masennuslääkkeistä (N06A, N06C) tai dementia-

lääkkeistä (N06D). Henkilötunnuksista otettiin 50 %:n otos, jolle haettiin erityiskorvausoikeustietokannasta tiedot dementia- ja psyykenlääkkeet kattavista korvausoikeuksista (112, 113, 188 ja 307). Kelan rekisterien perusteella muodostettuihin muuttujiin sisältyi ATC-luokkiin N05 ja N06 kuuluvien lääkevalmisteiden ostot eriteltyinä (ostopäivämäärä, ATC-koodi, valmistenumero, toimitettu määrä sekä korvausoikeuden alkaminen ja päättymisen). Muut tässä tutkimuksessa käytetyt muuttujat olivat sukupuoli, syntymävuosi ja sairaanhoitopiiri. Nämä tiedot saatiin henkilötunnuksen perusteella Tilastokeskuksesta, jossa myös muutettiin henkilötunnukset tutkimusnumeroiksi. Väestötiedot ovat vuoden 2004 lopusta.

Psyykenlääkkeillä tarkoitetaan tässä psykoosilääkkeitä (ATC-luokitus N05A), neuroosilääkkeitä ja rauhoittavia aineita (N05B), unilääkkeitä (N05C), masennuslääkkeitä (N06A) ja psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteita (N06C). Psykoosilääkkeitä koskevissa tarkasteluissa on N05A-ryhmästä jätetty pois litium, jota käytetään pääasiassa kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon, proklooriperatiini (pahoinvointi- ja migreenilääke) sekä diksyratsiini. Psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteiden (N06C) käyttäjiä oli muiden psyykenlääkkeiden käyttäjiin verrattuna erittäin vähän, joten vain niitä käyttäneet henkilöt jätettiin tarkastelun ulkopuolelle.

Aineisto ei kata avohoidon

psykyenlääkkeiden koko kulutus, koska kaikki valmisteet, vahvuudet ja/tai pakkauskoot eivät ole korvausjärjestelmän piirissä. Tästä syystä aineiston kattamaa lääkekulutusta verrattiin Lääkelaitoksen avohoidon lääkemyyntirekisterin tietoihin. Aineisto kattoi psykoosi- ja masennuslääkkeiden avohoidon kulutuksesta yli 90 %. Dementialääkkeiden kulutuksesta aineisto kattoi keskimäärin 86 %. Neuroosilääkkeiden ja rauhoittavien aineiden (N05B) avohoidon kulutuksesta aineisto kattoi keskimäärin 47 % ja unilääkkeiden (N05C) 33 %, mutta midatsolaamin ja triatsolaamin kulutusta ei sisältynyt aineistoon lainkaan.

Edellä kuvattua otoksesta poimittiin tarkasteluun vain ne henkilöt, joilla ei ollut vuonna 2005 tai aiemmin ollut psykyenlääkkeiden erityiskorvausoikeutta. Tällaisia henkilöitä oli 75 vuotta täyttäneistä käyttäjistä 72 % ja masennuslääkkeiden käyttäjistä 92 %. Vertailuaineisto muodostettiin 25–64-vuotiaista (työikäiset), joista korvausoikeutta ei ollut koskaan ollut 73 prosentilla psykoosilääkkeiden ja 13 prosentilla masennuslääkkeiden käyttäjistä. Korvattujen psykoosilääkkeiden kulutuksesta peruskorvattun käytön osuus oli vanhuksilla 51 % ja työikäisillä 10 %. Korvattujen masennuslääkkeiden kulutuksesta peruskorvattun käytön osuus oli vanhuksilla 90 % ja työikäisillä 92 %.

Vanhusaineisto muodostui 30 474 henkilöstä, joiden jakautuminen lääkeryhmittäisiin osa-aineistoihin on esitetty iän ja sukupuolen mukaan taulukossa 1. Vertailuaineisto (n=99 150) koostui työikäisistä, joista 9 072 oli käyttänyt psykoosilääkkeitä, 95 633 masennuslääkkeitä ja 351 dementialääkkeitä.

## Tulokset ja pohdinta

Aineiston perusteella voidaan arvioida, että vuonna 2005 Suomen koko vanhusväestöstä käytti peruskorvattuja psykoosilääkkeitä noin 4 %, masennuslääkkeitä noin 11 % ja dementialääkkeitä noin 5 % (taulukko 2). On huo-

Taulukko 1. Osa-aineistojen vanhusten ikä- ja sukupuolijakauma.

Ikäryhmä	Psykoosilääkkeet		Masennuslääkkeet		Dementialääkkeet	
	Miehet	Naiset	Miehet	Naiset	Miehet	Naiset
75–79	866	1 371	2 442	5 923	1 171	2 130
80–84	716	1 788	1 687	5 429	1 057	2 635
85–89	336	1 185	749	2 999	436	1 253
90–94	136	532	200	1 127	102	313
95–	15	111	28	166	5	19
Yhteensä	2 069	4 987	5 106	15 644	2 771	6 350
Keski-ikä	81,4	83,1	80,6	81,8	81	81,8

Taulukko 2. Peruskorvattujen psykyenlääkkeiden käyttö sukupuolen ja dementialääkkeiden käytön mukaan 75 vuotta täyttäneillä 2005.

Psykoosilääkkeiden käyttäjät	Miehet (n)	Käyttäjää / 1 000 vanhusta***	Naiset (n)	Käyttäjää / 1 000 vanhusta
Dementialääkkeitä (N06D) käyttäneet				
Psykoosilääke (N05A*)	529	8,4	1 276	10,1
+ rauhoittava tai unilääke	250	3,9	567	4,5
+ masennuslääke (N06A)	141	2,2	493	3,9
+ rauhoittava tai unilääke	82	1,3	265	2,1
Vain psykyenlääkkeitä käyttäneet				
Psykoosilääke	1 540	24,3	3 711	29,3
+ rauhoittava tai unilääke	737	11,6	1 930	15,2
+ masennuslääke	455	7,2	1 432	11,3
+ rauhoittava tai unilääke	282	4,5	906	7,1
Masennuslääkkeiden käyttäjät	Miehet (n)	Käyttäjää / 1 000 vanhusta	Naiset (n)	Käyttäjää / 1 000 vanhusta
Dementialääkkeitä käyttäneet				
Masennuslääke	629	9,9	2 132	16,8
+ rauhoittava tai unilääke	286	4,5	951	7,5
+ peruskorvattu psykoosilääke	141	2,2	493	3,9
+ rauhoittava tai unilääke	82	1,3	265	2,1
Vain psykyenlääkkeitä käyttäneet				
Masennuslääke	4 477	70,7	13 512	106,5
+ rauhoittava tai unilääke	2 367	37,4	7 809	61,6
+ peruskorvattu psykoosilääke	455	7,2	1 432	11,3
+ rauhoittava tai unilääke	282	4,5	906	7,1

\* ei litium, diksyraatsiini tai proklooriperatsiini.

\*\* aineisto kattaa koko maan tasolle suhteutettuna vain noin 47 % N05B-ryhmän ja 33 % N05C-ryhmän lääkkeiden koko avohoidon kulutuksesta vuonna 2005.

\*\*\* koko maan 75 vuotta täyttänyt väestö vuoden 2004 lopussa (Tilastokeskus).

mionarvoista, että vanhuksilla korvatusta psykoosilääkekulutuksesta peräti puolet oli peruskorvattua, työikäisillä vain kymmenesosa. Erityiskorvauksen saaminen edellyttää vaikeaa ja pitkäaikaista sairautta, psykoosilääkkeiden pääasiallisen korvausoikeuden (112) tapauksessa vaikeaa psykoosia tai muuta vaikeaa mielenterveyden häiriötä. Lievempien ja kestoaltaan lyhyempien oireiden hoitoon näyttäisi siis vanhusten psykoosilääkkeiden käytöstä kohdistuvan noin puolet.

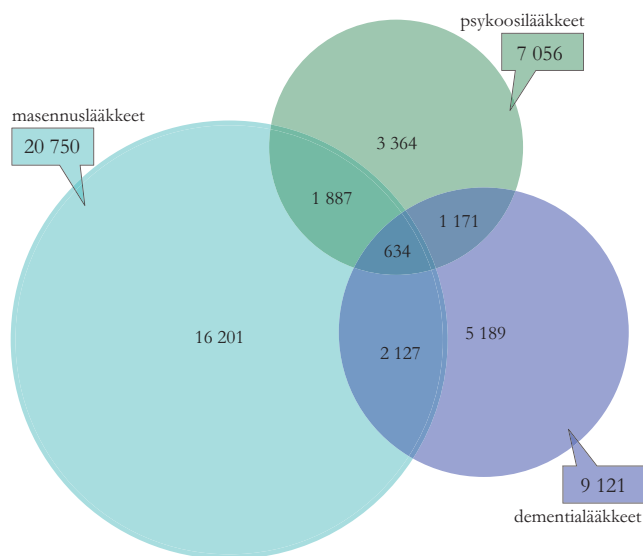
Osa vanhuksista oli hankkinut vuoden aikana psyykenlääkkeitä useasta eri lääkeryhmästä (kuva 1), mikä tarkastelujakson pituuden vuoksi ei kuitenkaan välttämättä tarkoita niiden samanaikaista käyttöä. Iäkkäitä naisia näissä peruskorvattujen psyykenlääkkeiden käyttäjien ryhmissä oli useammin kuin miehiä, myös väestöön 5-vuotisikäryhmittäin suhteutettuna. Lääkkeiden käyttö yleistyi molemmilla sukupuolilla iän myötä. Masennus- ja dementiaalääkkeiden käyttö oli yleisintä 85–90-vuotiaiden ikäryhmässä ja psykoosilääkkeiden käyttö 90–94-vuotiaiden ikäryhmässä.

Psykoosilääkkeitä käyttäneillä naisilla oli käytössä masennuslääkitys useammin kuin miehillä. Psykoosi- tai masennuslääkettä käyttävistä vanhuksista keskimäärin puolet käytti myös rauhoittavia tai unilääkkeitä. Psykoosilääkkeitä käyttävillä naisilla oli useammin käytössään myös rauhoittava tai unilääke, jos heillä oli dementiaalääkitys.

Masennuslääkkeitä käyttäneillä vanhuksilla oli kaksi kertaa useammin käytössään rauhoittavia, uni- tai psykoosilääkkeitä, jos heillä oli dementiaalääkitys.

Dementiaalääkkeitä käyttäneistä miehistä 1 386 (50 %) ja naisista 2 571 (40 %) ei ollut hankkinut muita peruskorvattuja ATC-luokkien N05 ja N06 lääkkeitä. Noin 30 % oli käyttänyt masennuslääkkeitä, naisista useampi (34 %) kuin miehistä (23 %). Noin 20 % oli käyttänyt psykoosilääkkeitä ja 32 % rauhoittavia tai unilääkkeitä.

Kuva 1. Peruskorvattujen psyykenlääkkeiden 75 vuotta täyttäneet käyttäjät aineistossa (50 %:n otos vuodelta 2005).



### Käytetyimmät lääkkeet

Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneistä vanhuksista 39 % käytti risperidonia, 28 % ketiapiinia, 11 % melperonia ja 10 % haloperidolia (taulukko 3). Toisen polven psykoosilääkkeiden lisäksi vanhuksille suositellaan tavanomaisista psykoosilääkkeistä haloperidolia antikolinergisten vaikutusten vähäisyyden ja melperonia ekstrapyramidaalihaittojen välttämisen vuoksi [10]. Myös työikäisillä yleisimmät psykoosilääkkeet olivat risperidoni (48 %) ja ketiapiini (23 %), mutta seuraavaksi yleisimmät olivat levomepromatsiini (18 %) ja perfenatsiini (11 %).

Peruskorvatuista masennuslääkkeistä yleisin oli sitalopraami, jota oli määrätty 43 prosentille iäkkäistä ja 27 prosentille työikäisistä masennuslääkkeiden käyttäjistä. Mirtatsapiini oli toiseksi (24 % ja 19 %) ja essitalopraami kolmanneksi yleisin (16 % ja 12 %) molemmissa ikäryhmissä. Vanhuksilla seuraavaksi yleisimmät masennuslääkkeet olivat trisykliset amitriptyliini ja doksepiini. Trisyklisiä masennuslääkkeitä tulisi välttää vanhuksilla niiden antikolinergisten vaikutusten takia [11], mutta etenkin amitriptyliiniä käytetään myös neuropaattisen kivun ja muiden kroonisten kiputilojen hoidossa, joskin masennuslääkekäyttöä pienempinä annoksina.

Dementiaalääkkeitä käyttäneillä vanhuksilla risperidonin käytön osuus oli korostunut, sillä lähes joka toinen sekä dementia- että psykoosilääkkeitä käyttäneistä oli käyttänyt risperidonia. Tämä suuntaus noudattelee suosituksia, sillä risperidoni on ainoa psykoosilääke, jonka käyttöaiheena on dementiaan liittyvien vaikeiden käyttöhäiriöiden hoito (tietyin rajoituksin) [12]. Myös sitalopraamin käytön osuuden korostuminen dementiaalääkkeitä käyttäneiden vanhusten masennuslääkityksessä on linjassa suosituksen kanssa, sillä serotoniinin takaisinoton estäjät ovat ensisijaisia dementiapotilaiden masennuksen hoidossa [12].

Koska dementiaalääkkeitä ei yleensä pitäisi käyttää yhdessä voimakkaiden antikolinergien kanssa [12], suositusten suuntaista on myös se, että dementiaalääkkeitä käyttäneillä vanhuksilla perfenatsiinin ja levomepromatsiinin osuus psykoosilääkkeistä sekä amitriptyliinin ja doksepiinin osuus masennuslääkkeistä ovat pienempiä kuin muilla vanhuksilla. Lisäksi sekä dementia itsessään että antikolinergisesti vaikuttavat veriaivoesteen läpäisevät lääkkeet, kuten trisykliset masennuslääkkeet ja fentiatsiiniyryhmän psykoosilääkkeet, altistavat vanhuspotilaan deliriumille [13, 14].

Yleisin dementiaalääke oli donepetsiili, joita käytti 46 % sekä iäkkäistä että työikäisistä poti-

laista. Memantiinia käytti useampi työkäisistä (40 %) kuin iäkkäistä (28 %) potilaista.

### Alueittaista tarkastelua

Psykoosilääkkeiden käytössä ei sairaanhoitopiireittäin tarkasteltuna ollut suuria eroja sukupuolten välillä, mutta alueelliset erot olivat jopa kaksinkertaiset. Eniten käyttäjiä suhteessa samankäiseen väestöön oli Ahvenanmaan, Pohjois-Savon ja Kainuun sairaanhoitopiireissä, vähiten Pirkanmaan ja Satakunnan sairaanhoitopiireissä (kuva 2).

Masennuslääkkeiden käytön yleisyydessä sekä alueelliset että sukupuolten väliset erot olivat vanhuksilla suuria (kuva 3). Sekä miehillä että naisilla peruskorvattujen masennuslääkkeiden käyttö oli vanhusväestössä yleisintä Keski-Pohjanmaalla ja Ahvenanmaalla, vähäisintä maan kaakkoisosissa, Päijät-Hämeessä ja Länsi-Pohjan sairaanhoitopiirissä.

Vanhusväestön ikärakenne ei selittänyt näiden psyykenlääkkeiden käytön alueellisia eroja, kuten ei myöskään dementiaalääkkeitä käyttävien vanhusten osuus. Ahvenanmaa tosin poikkesi Manner-Suomen sairaanhoitopiireistä, sillä siellä 85 vuotta täyttäneiden osuus vanhusväestöstä oli selvästi suurin (28 %) ja peruskorvattuja dementiaalääkkeitä käyttäneiden osuus pienin (1,1 %).

### Pitkän puoliintumisajan lääkkeet

Rauhoittavien ja unilääkkeiden käyttöä ei tarkasteltu kovin laajasti, koska valtaosa niiden kulutuksesta puuttui aineistosta. Huomiota kiinnitettiin kuitenkin pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien (diatsepaami, klooridiatsepoksidi, nitratsepaami) käyttöön, koska pitkän puoliintumisajan omaavia bentsodiatsepiineja ei pääsääntöisesti tulisi käyttää vanhuksilla [14].

Tämän aineiston vanhuksista pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja oli käyttänyt 5 % masennuslääkkeitä käyttäneistä, 4 % psykoosilääkkeitä käyttäneistä ja 2 % dementiaalääkkeitä käyttäneistä henkilöistä. Työikäisessä

**Taulukko 3. Yleisimpiä peruskorvattuja a) psykoosilääkkeitä ja b) masennuslääkkeitä käyttäneiden osuudet näiden lääkeaineryhmien käyttäjistä sukupuolen ja dementiaalääkkeiden käytön mukaan.**

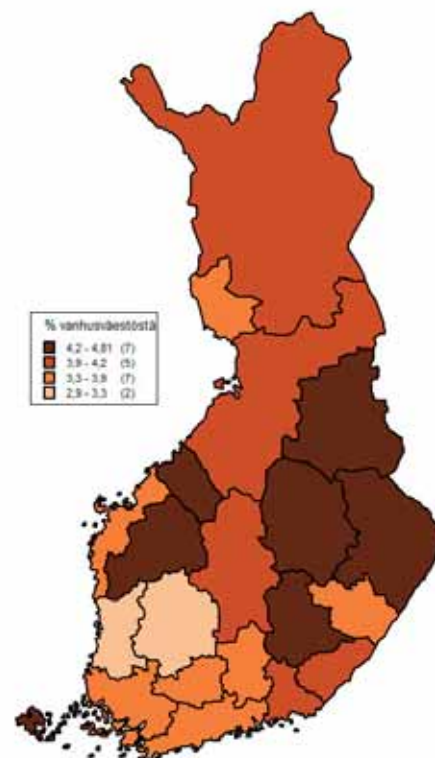
Psykoosilääkkeiden käyttäjät				
	Miehet (n=2 069)	Naiset (n=4 986)	Dementiapotilaat (n=1 805)	Ei dementoituneet (n=5 251)
	(%)	(%)	(%)	(%)
Risperidoni	35	40	48	36
Ketiapiini	31	27	38	25
Melperoni	12	10	8,1	13
Haloperidoli	11	9	6,2	11
Perfenatsiini	3	5	1,6	5,3
Levomepromatsiini	6	3	1,3	5
Olantsapiini	2,8	5	3,3	3,6
Sulpiridi	2,5	4	0,7	2,4
Masennuslääkkeiden käyttäjät				
	Miehet (n=5 106)	Naiset (n=15 644)	Dementiapotilaat (n=2 761)	Ei dementoituneet (n=17 989)
	(%)	(%)	(%)	(%)
Sitalopraami	42	45	52,4	43
Mirtatsapiini	25	23	23,8	23,8
Essitalopraami	12	12	13	11,9
Amitriptyliini	4,9	5	1,8	5,5
Doksepiini	4,5	4,6	1,3	5,1
Fluoksetiini	4,1	4,6	3,4	4,6
Mianseriini	4,5	4	2,4	4,4
Sertraliini	3,7	4,3	4,7	4

väestössä niitä oli hankkinut masennuslääkkeitä käyttäneistä 18 %, psykoosilääkkeitä käyttäneistä 6 % ja dementiaalääkkeitä käyttäneistä 3 %. Todellisuudessa pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien käyttö lienee tätä yleisempää, koska aineisto kattoi koko maan tasolle suhteutettunakin vain 36 % niiden kulutuksesta avohoidossa.

Myös fluoksetiinin käyttöä tulisi välttää vanhuksilla [14]. Tässä otoksessa peruskorvattuja masennuslääkkeitä käyttäneistä vanhuksista 919 (4 %) oli käyttänyt fluoksetiinia. Koko maassa lähes 2000 vanhusta eli noin puoli prosenttia vanhusväestöstä siis käytti fluoksetiinia. Sen käyttö vanhuksilla näyttää kuitenkin vähentyneen vuodesta 1999, jolloin fluoksetiini oli vuosittaisina ostokertoina mitattuna vanhusten toiseksi yleisin masennuslääke [15].

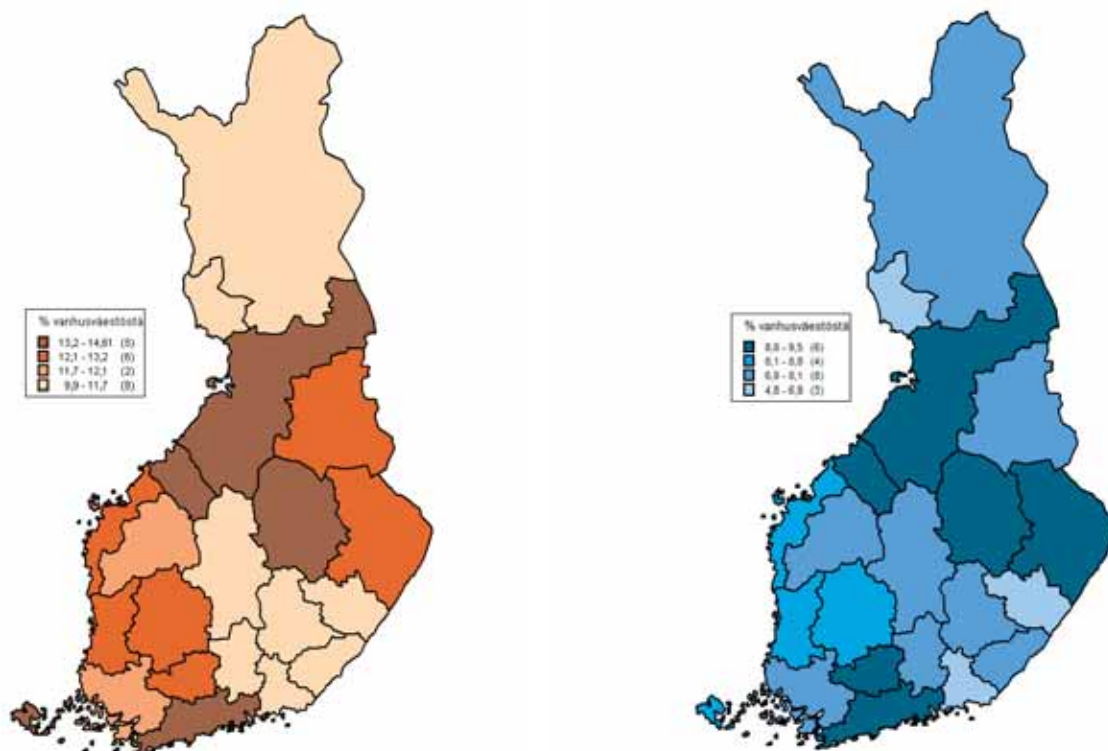
### Johtopäätöksiä

Tässä tutkimuksessa käytetty lääkekorvaustietoihin pohjautuva rekisteriaineisto ei korvausjärjestelmän rakenteen vuoksi kata



**Kuva 2. Peruskorvattuja psykoosilääkkeitä käyttäneiden ikävakioutu osuus vanhusväestöstä sairaanhoitopiireittäin.**





Kuva 3. Peruskorvattuja masennuslääkkeitä käyttäneiden a) naisten ja b) miesten ikävakioidu osuus samaa sukupuolta edustavasta vanhusväestöstä sairaanhoitopiireittäin.

kaikkea psykenlääkekäyttöä eikä sen perusteella voida arvioida lääkityksen tarkoituksenmukaisuutta. Aineisto on kuitenkin väestötasolla kattava, ja sen avulla saadaan kuva psykenlääkkeiden käytöstä muiden kuin vakavien ja pitkäaikaisten mielenhäiriöiden hoidossa lääkineittäin, ikäryhmittäin ja alueittain.

Vuonna 2005 vanhusten psykoosilääkkeiden kulutuksesta noin puolet ja masennuslääkkeiden kulutuksesta 90 % oli perus-

korvattua. Suositusten vastaista psykenlääkkeiden käyttöä esiintyi aineiston vanhuksilla jonkin verran. Voimakkaasti antikolinergisiä tai pitkän puoliintumisaikan omaavia lääkkeitä käyttävien henkilöiden osuus psykenlääkkeiden käyttäjistä oli iäkkäillä kuitenkin pääsääntöisesti pienempi kuin työikäisillä. Dementiaalääkkeitä käyttäneiden vanhusten psykenlääkitys poikkesi muiden vanhusten psykenlääkityksestä nimenomaan suositusten

mukaiseen suuntaan.

Alueittaiset erot vanhusten psykoosi- ja masennuslääkkeiden käytössä olivat suuria, ikävakioidun jälkeen jopa kaksinkertaisia eri alueiden välillä. Erot saattavat selittyä esimerkiksi erilaisilla hoitokäytännöillä.

*Kirjoittaja kiittää tutkimusprofessori Timo Klaukkaa (Kela) arvokkaista kommentteista.*

## Kirjallisuus

1. Suomen lääketilasto 2005. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2006.
2. Klaukka T. Nuorten naisten masennuslääkkeiden käyttö on yleistynyt. TABU. 2006;14(4):18-20.
3. Martikainen J, Koskinen H. Psykoosilääkkeiden kulutus ja kustannukset vuosina 1998-2005. Teoksessa: Suomen lääketilasto 2005. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2006. s. 30-4.
4. Klaukka T, Hartikainen S. Alzheimerlääkkeiden käyttö yleistyy edelleen. Suom lääkäril. 2006;61(39):3978-80.
5. Suomen lääketilasto 1999. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2000.
6. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S, Isoaho R.

- Ikääntyvien ja iäkkäiden monilääkitys yleistyy. Suom lääkäril. 2002;57(41):4102-04.
7. Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R. Iäkkäät kuopiolaiset käyttävät psykenlääkkeitä ennätystahdilla. Suom lääkäril. 2003;58(23):2544-06.
8. Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R. Etenkin dementoituneet käyttävät runsaasti psykenlääkkeitä. Suom lääkäril. 2004;59(8):790-92.
9. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Hakko H, Viilo K, Haapea M, Kivelä S, Isoaho R. Iäkkäiden lääkitys on usein vahvasti sedatiivista. Suom lääkäril. 2004;59(49-50):4852-54.
10. Koponen H, Lönnqvist J. Psykoosi-

- lääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 29. Tampere: Lääkelaitos ja Kela; 2001.
11. Spoov J, Syvälahti E. Masennuslääkkeet. Käyttöaiheet ja hoidon periaatteet. Kapseli 32. Helsinki: Lääkelaitos ja Kela; 2003.
12. Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito. Käypä hoito -suositus. Duodecim. 2006;122(12):1532-44. <http://www.kaypahoito.fi>.
13. Laurila J. Vanhuspotilaan delirium. Suom lääkäril. 2005;60(46):4751-5.
14. Kivelä S. Vanhusten depression hoito perusterveydenhuollossa. Suom lääkäril. 2005;60(47):4865-70.
15. Hartikainen S, Klaukka T, Helin-Salmivaara A, Sairanen S. Ikäihmiset masennuslääkkeiden suurkuluttajia. Suom lääkäril. 2000;55(37):3706-9.

## Lääkemyynnin kasvu pysähtynyt

Vuonna 2006 lääkkeiden tukkumyynnin arvo oli 1,7 miljardia euroa, mikä on noin puoli prosenttia vähemmän kuin vuonna 2005. Apteekkimyynnin arvo väheni (3 %). Myynti sairaaloille suureni edelleen (7 %).

Lääkkeiden tukkumyyntihintojen leikkaukset, lääkevaihto ja hintakilpailu sekä lääkelain muutos vuoden 2006 alussa ovat vaikuttaneet lääkemyynnin arvon vähenemiseen. Esimerkiksi simvastatiinin kulutus kasvoi lähes 40 %, mutta myynnin arvo pieneni 20 %. Ramipriilin kulutus kasvoi 10 %, mutta tukkuhintainen myynti oli 60 % vähemmän kuin edellisellä vuonna.

### Eniten käytetyt lääkkeet

Hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N) oli edelleen myynniltään suurin lääkeryhmä. Toiseksi eniten rahaa käytettiin syöpälääkkeisiin ja immuunivasteen muuntajiin (L). Vuorokausiannoksina käytetty ryhmä sydän- ja verisuonilääkkeet (C) oli myynniltään kolmanneksi suurin (kuva 1).

Kymmenen käytetyimmän lääkkeen luettelossa ei tapahtunut juurikaan muutoksia edelliseen

vuoteen verrattuna. Ibuprofeeni siirtyi toiselta sijalta viidenneksi simvastatiinin, ramipriilin ja furosemidin kunkin siirtyessä yhtä sijaa ylemmäksi (taulukko 1).

Tukkuhinnoin laskettuna atorvastatiini säilytti myydyimmän lääkkeen aseman, vaikka sen myynti väheni 20 % ja kulutus 11 % (taulukko 2). Lokakuun 2006 alusta lähtien atorvastatiinista sai korvauksen vain, kun reseptissä on lääkärin tekemä merkintä vaikeahoitoisesta rasva-

Taulukko 1. 10 eniten käytettyä lääkeainetta vuonna 2006

ATC-koodi			milj. euroa	muutos-	DDD/1 000 as/vrk	muutos
B01AC06	asetyyilisalisyylihappo	valtimotukosten ehkäisy	7,8	-16,7 %	83,76	-20,6 %
C10AA01	simvastatiini	kolesterolilääke	7,4	-19,9 %	56,33	39,2 %
C09AA05	ramipriili	sydänlääke	3,1	-59,6 %	43,56	10,1 %
C03CA01	furosemidi	sydänlääke	4,6	-1,8 %	34,86	4,0 %
M01AE01	ibuprofeeni	tulehduskipulääke	16,2	-35,5 %	32,89	-19,7 %
C10AA05	atorvastatiini	kolesterolilääke	33,5	-19,5 %	29,22	-11,0 %
N05CF01	tsopikloni	unilääke	4,3	-15,4 %	26,82	-0,5 %
C09AA02	enalapriili	sydänlääke	2,1	-11,1 %	25,71	-3,8 %
C08CA01	amlodipiini	sydänlääke	9,3	-52,6 %	24,40	3,2 %
C07AB07	bisoprololi	sydänlääke	7,5	2,2 %	24,24	6,7 %

Taulukko 2. 10 eniten myytyä lääkeainetta tukkuhinnoin vuonna 2006

ATC-koodi			milj. euroa	muutos-%	DDD/1 000 as/vrk	muutos-%
C10AA05	atorvastatiini	kolesterolilääke	33,5	-19,5 %	29,22	-11,0 %
N05AH03	olantsapiini	psykoosilääke	33,1	8,2 %	4,90	13,1 %
R03AK06	salmeteroli ja flutikasoni	astmalääke	25,4	-0,5 %	8,23	6,2 %
J01DC02	kefuroksiimi	mikrobilääke	24,4	36,5 %	0,59	7,4 %
N07BA01	nikotiini	nikotiinikorvaushoito	21,5	23,0 %	6,37	19,6 %
N05AH04	ketiapiini	psykoosilääke	20,4	15,9	2,59	23,7 %
N05AX08	risperidoni	psykoosilääke	19,5	7,8 %	2,46	9,9 %
A02BC05	esomepratsoli	liikahappoisuuslääke	18,8	-0,6 %	9,70	23,9 %
L04AA11	etanersepti	reumalääke	16,8	22,0 %	0,22	28,4 %
M01AE01	ibuprofeeni	tulehduskipulääke	16,2	-35,5 %	32,89	-19,7 %

aineenvaihdunnan häiriöstä.

Kymmenen eniten myydyin lääkkeen luettelosta poistui amlodipiini, joka edellisenä vuonna oli sijalla viisi. Luetteloon nousi uusi reumalääke, etanersepti, jonka kulutus oli vain 0,2 DDD/1000 as/vrk.

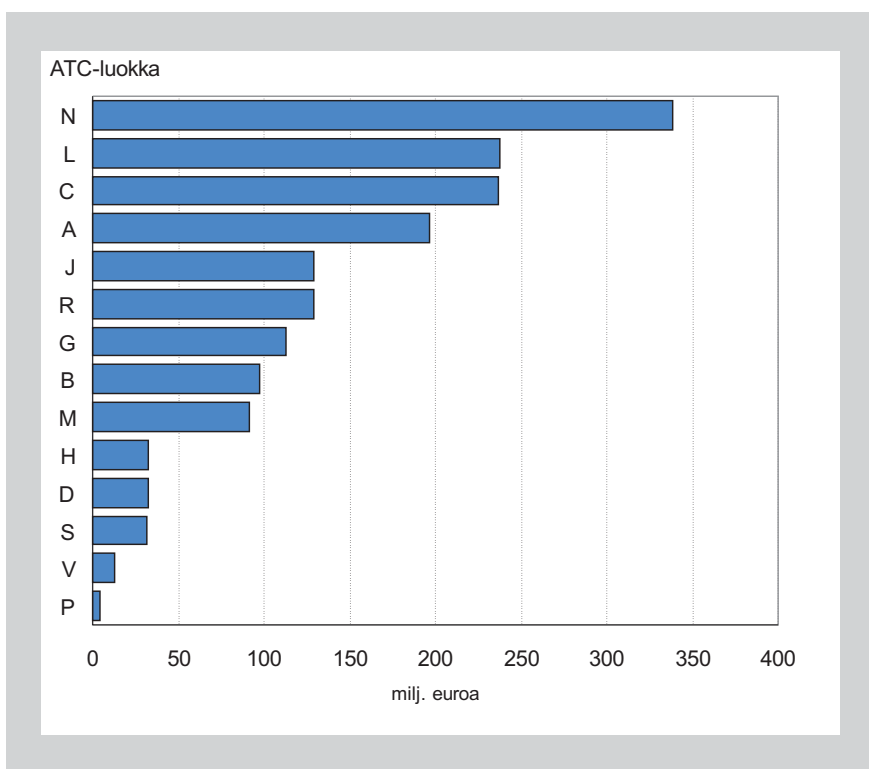
Yleisimmin käytetty lääke oli valtimotukosten ehkäisyyn tarkoitettu asetyylisalisyylihappo, jonka kulutus oli 84 DDD/1000 as/vrk. Tämän mukaan noin 8 % väestöstä käytti kyseistä lääkettä. Kulutus oli 17 % pienempi kuin vuonna 2005. Osan myynnin laskusta selittää vuoden 2006 alusta voimaan tullut lääkelain muutos, joka kieltää kohdistetut alennukset. Apteekit ostivat vuoden 2005 lopussa varastoon runsasmenekkeisiä valmisteita, joiden myynti vuoden alussa oli tavallista vähäisempää (kuva 2). Sama näennäinen, varastoinnista johtuva vuosikulutuksen väheneminen näkyy ibuprofeenin kohdalla, jonka kulutus aleni 20 %.

Koko itsehoitolääkkeiden myynti jäi 18 % edellisvuotta pienemmäksi. Tämänkin selittää suurelta osin edellisen vuoden lopun huomattavat varastoon ostot.

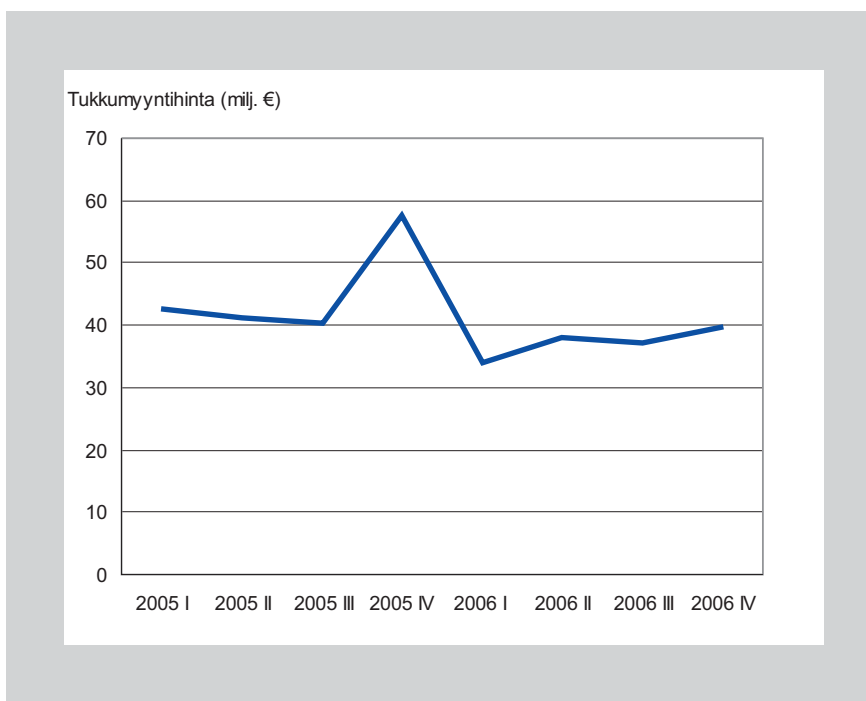
### Nikotiinivalmisteet

Vuoden 2006 helmikuun alusta lähtien on nikotiinituotteiden myynti ollut sallittua myös vähittäiskaupoista, huoltamoilta ja kioskeilta. Valmisteiden myyntiin tarvitaan kunnan myöntämä lupa. Nikotiinivalmisteiden tukkumyynnistä 70 % myytiin apteekkeille ja noin 30 % vähittäiskaupoille, kioskeille ja huoltamoille.

Kuva 1. Lääkemyynnin (tukkumyyntihinnoin 1 683 milj. euroa) jakautuminen ATC-luokittain vuonna 2006



Kuva 2. Itsehoitolääkkeiden myynti tukkumyyntihinnoin neljännesvuosittain vuosina 2005 ja 2006



# BIOLOGISET LÄÄKKEET

## Nanoteknologia lääketieteessä vaatii ohjeistojen uudistamista

Nanoteknologialla tarkoitetaan nanometrien (1 nm = 0,000001 mm) mittakaavan rakenteita, prosesseja ja laitteita. Nanomittakaavassa rakenteet, niin uudet kuin olemassa olevatkin, saavat uusia ominaisuuksia. Nanolääketieteellä taas tarkoitetaan näitä ominaisuuksia hyödyntäviä nanoteknologian sovelluksia sairaustilojen toteamisessa, diagnostiikassa, hoidossa sekä seurannassa.

Nanolääketiede pitää sisällään lupauksia parantaa merkittävästi lääkehoidon tehoa ja vähentää haittoja. Markkinoilla on jo useita lääkeaineiden kuljettamiseen ja kohdentamiseen sekä kuvantamiseen tarkoitettuja tuotteita, jotka hyödyntävät nanoteknologiaan perustuvia rakenteita, kuten liposomeja, dendrimeerejä, hiili-nanoputkia, nanoemulsioita ja kvanttipisteitä (1). Näitä ovat mm. magneettikuvauksessa käytettävät rautapartikkelit. Liposomeja käytetään lääkeaineiden kuljetukseen ja kohdentamiseen. Esimerkiksi syövän hoidossa käytettäviä lääkeaineita voidaan pakata näihin kuljetusmolekyyleihin ja kohdentaa ne suoraan kasvaimiin, jolloin vältetään normaaliin solujen tuhoutuminen. Nanoteknologiaan perustuvia biomateriaaleja, kuten erilaisia komposiittimateriaaleja sekä hopea- ja hydroksiapatiittipartikkeleita käytetään hampaiden paikkaamiseen, luuvaurioiden korjaamiseen ja vaikeiden haavojen hoitoon. Kehitteillä on myös sovelluksia, joissa diagnosointi, kohdentaminen, hoito sekä hoidon vaikutuksen teho ja seuranta on yhdistetty samaan tuotteeseen.

Kokonsa vuoksi nanopartikkeleilla on erilaiset fysikaalis-kemialliset ominaisuudet kuin suuremmilla molekyyleillä, mikä tekee niistä myös biologisesti reaktiivisempia. Tähän perustuvat nanotuotteiden yliveritaiset ominaisuudet, kuten kyky tunkeutua biologisten esteiden läpi, parempi kulkeutuminen elimistössä ja suurempi liukoisuus, mahdollistaen esimerkiksi pienemmät lääkeannokset. Näihin samoihin ominaisuuksiin liittyy myös mahdollisia riskejä. Nanokokoiset partikkelit pääsevät kulkeutumaan elimistössä paikkoihin, joihin isommat molekyylit eivät pääse, kuten verenkiertoon, imusolmukkeisiin, luuytimeen sekä veri-aivoesteen ja istukan läpi. Nanopartikkelien jakautuminen ja kertyminen elimistöön voi olla ennalta arvaamaton. Etenkin pitkäaikaisvaikutukset ovat vielä tuntemattomia. Partikkelien pienen koon takia immuunijärjestelmäkään ei ehkä tunnista niitä.

Nanoteknologisiin tuotteisiin siis liittyy riskejä, joiden tunnistaminen on erittäin tärkeää. Nykyisin käytössä olevat menetelmät soveltuvat osittain näiden riskien arviointiin. Koska kaikkia riskejä ei vielä tunneta, on selvää, että uusia menetelmiä on kehitettävä ja nykyisiä muokattava nanoteknologian tarpeita vastaaviksi. Perinteiset toksikologiset tutkimukset eivät ehkä ole riittäviä eivätkä kaikin osin soveltuvia, joten mitä todennäköisimmin uusia tutkimuksia tullaan tarvitsemaan.

Yksinomaan nanoteknologisille lääkkeille ei vielä ole säännöksiä. EMEA on julkaissut nanoteknologian tuotteita koskevan alustavan tiedonannon (2), jossa tämä ongelmakenttä tuodaan esiin. Kuitenkin nanoteknologisille lääkkeille on myönnetty myyntilupia nykyisten säädösten ja ohjeistojen mukaisesti niin EU:ssa kuin USA:ssakin. Raja-aitoja lääke- ja laiteohjeistojen välillä joudutaan mahdollisesti arvioimaan uudelleen nanotuotteiden kohdalla.

Euroopan komissio on käynnistänyt useita hankkeita selvittämään nanoteknologisten tuotteiden turvallisuutta ja säännöksiä (3). Globaalisti yhtenäisten käytäntöjen luominen ja vakiinnuttaminen on nanoteknologian voimakkaasti kehittyvällä alalla erittäin tärkeää. Komissio on ottanut tällä saralla näkyvän aseman ja pyrkii luomaan kansainvälistä yhteistyötä niin viranomaisten kesken kuin teollisuudenkin kanssa, ja samalla huomioimaan suuren yleisön mielipiteitä ja kannanottoja. Nanoteknologian tuotteiden erityisohjeiden puuttuessa huomiota tullaan kiinnittämään riskin arviointiin ja jälkivalvontaan. Kokemuksen kertyessä voidaan antaa tarkempia ohjeita. Tässä vaiheessa yleisten ohjeiden antaminen on vaikeata, joten sekä riskit että turvallisuus tullaan arvioimaan lääkekohtaisesti.

### Kirjallisuus

1. Wagner V, Dullaart A, Bock A-K, Zweck A (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnol* 24:1211-1217.
2. <http://www.emea.europa.eu/hums/human/itf/itfguide.htm>
3. <http://cordis.europa.eu/nanotechnology>

Tiina Palomäki

## Kudoslaitosten valvonta

*Euroopan parlamentti ja neuvosto ovat antaneet direktiivin 2004/23/EY laatu- ja turvallisuusvaatimusten vahvistamisesta ihmiskudosten ja -solujen luovuttamiselle, hankinnalle, testaukselle, käsittelylle, säilömiselle, säilytykselle ja jakelulle, ns. kudosedirektiivin.*

Direktiivi pannaan Suomessa täytäntöön muuttamalla ihmisen elimien ja kudoksien lääketieteellisestä käytöstä annettua lakia (101/2001), ns. kudoslakia. Kudosedirektiiviä täydentämään on annettu kaksi komission direktiiviä, joissa säädetään muun muassa ihmiskudosten ja -solujen luovuttamista, hankintaa ja testausta koskevista teknisistä vaatimuksista, jäljitettävyydestä, vakavien haittavaikutusten ja vaaratilanteiden ilmoittamisesta sekä kudoslaitosten laatu järjestelmän periaatteista. Kudoslakiin on kirjattu valtuutus kudoslaitosten toimintaa koskevien asetusten sekä Lääkelaitoksen määräysten antamiseen. Näillä kudoslakia alempitasoisilla säännöksillä tullaan panemaan täytäntöön edellä mainittujen komission teknisten direktiivien vaatimukset.

### Kudoslaitokset Suomessa

Ihmiskudosten ja -solujen talteenotto, käsittely ja säilyttäminen on Suomessa nykyisellään keskittynyt pääasiassa sairaaloihin. Tulevien kudoslaitosten määrästä ei ole tarkkaa tietoa, sillä kudosten käsittely sairaaloissa on ollut monin paikoin pienimuotoista ja sitä on tehty osana sairaaloiden kirurgista toimintaa. Terapeuttisen käytön lisäksi ihmiskudoksia ja -soluja on käytetty myös lääketieteellisessä tutkimuksessa.

Suomalaisissa sairaaloissa on

toiminut luupankkeja jo kymmenien vuosien ajan. Pankkiluuta käytetään tyypillisesti esimerkiksi ortopediassa, ja sairaaloiden välillä on ollut myös luusiirteiden vaihtoa. Laajamittaisempaa luupankkitoimintaa on arvioitu olevan noin kahdessakymmenessä luupankissa.

Yliopistollisissa keskussairaaloissa toimii silmäpankkeja. Silmäpankkiin on talletettu tyypillisimmin luovutettuja sarveiskalvoja, joita käytetään sarveiskalvonsiirtoleikkauksissa. Sarveiskalvon luovuttajista on ollut puutetta, ja silmäpankit ovat joutuneet hankkimaan siirteitä myös ulkomaisista kudospankeista.

Kantasolujen talteenotto ja käyttö on keskittynyt yliopistollisiin sairaaloihin. Kantasolusiirrot (yleensä luuydinsiirrot), joissa siirre on peräisin toiselta ihmiseltä (esimerkiksi siirteen vastaanottajan sisarusilta) on keskitetty kahteen yliopistolliseen sairaalaan. Potilaan omilla kantasoluilla tehtäviä ns. autologisia siirtoja tehdään kaikissa yliopistollisissa sairaaloissa.

Helsingin Naistenklinikalla ja Kätilöopistossa otetaan talteen vapaaehtoisten luovuttajien istukkaverta, joka talletetaan Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun istukkaveripankkiin. Yliopistollisissa sairaaloissa on ihopankkitoimintaa ja HUS:n Lasten ja nuorten sairaalassa toimii sydänlappäpankki.

Myös sukusolut kuuluvat laa-

tu- ja turvallisuusvaatimusten osalta kudosedirektiivin soveltamisen piiriin. Sairaaloissa ja yksityisillä klinikoilla annetaan hedelmöityshoitoja, joiden yhteydessä käsitellään sukusoluja. Suomessa on noin 20 tällaista hedelmöityshoitoklinikkaa, joista yli puolet on yksityisiä.

### Kudoslaitosten laatu- ja turvallisuusvaatimukset

Kudosedirektiivi annettiin 31.3.2004. Direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset tuli saattaa kansallisesti voimaan viimeistään 7 päivänä huhtikuuta 2006. Jäsenvaltioille jäi kuitenkin mahdollisuus olla soveltamatta direktiivin vaatimuksia vielä yhden vuoden ajan edellä mainitusta päivästä lukien sellaisiin kudoslaitoksiin, jotka toimivat kansallisten säännösten mukaisesti. Jatkoaika umpeutuu nyt huhtikuussa 2007.

Kudosedirektiiviä täydentävä ensimmäinen komission direktiivi 2006/17/EY annettiin 8.2.2006 ja se edellytettiin saatettavaksi osaksi kansallista lainsäädäntöä viimeistään 1.11.2006. Toinen komission direktiivi 2006/86/EY annettiin 24.10.2006 ja se tulee panna kansallisesti täytäntöön viimeistään 1.9.2007, kuitenkin niin, että direktiivin edellyttämän eurooppalaisen koodausjärjestelmän osalta määräaika päättyy 1.9.2008. Eurooppalaiselle koo-



dausjärjestelmälle asetettavia vaatimuksia valmistellaan parhaillaan komissiossa.

Kudosdirektiiviä sovelletaan kaikkien ihmisessä käytettäväksi tarkoitettujen ihmiskudosten ja solujen luovuttamiseen, hankintaan, testaukseen, käsittelyyn, säilömiseen, säilytykseen ja jake- luun. Direktiiviä sovelletaan myös niissä tapauksissa, joissa ihmiskudoksista ja -soluista valmistetaan ihmisessä käytettäväksi tarkoitettuja valmisteita, jotka eivät ole muun yhteisölainsäädännön alaisia. Jos valmiste kuuluu lääkkeistä tai lääkinnällisistä laitteista annettujen säädöksiin piiriin, kudosdirektiiviä sovelletaan kuitenkin lääkkeen tai laitteen raaka-aineena käytettyjen ihmiskudosten ja -solujen luovuttamiseen, hankintaan ja testaukseen.

Kudosdirektiivin tavoitteena on varmistaa ihmisten terveyden korkeatasoinen suojelu. Tämä tavoite halutaan varmistaa muun muassa sillä, että kudoksia ja soluja käsitellään ja säilytetään vain viranomaisten hyväksynnän saaneissa kudoslaitoksissa. Määritelmän mukaan kudoslaitoksia ovat kudospankit sekä sairaalan yksiköt tai muut laitokset, joissa suoritetaan ihmiskudosten ja -solujen käsittelyyn, säilömiseen, säilytykseen tai jakeluun liittyviä toimia. Kudoslaitokset voivat myös vastata kudosten ja solujen hankinnasta ja testaamisesta.

Kudoslaitoksessa tulee olla kudosdirektiivin pätevyysvaatimukset täyttävä vastuuhenkilö, pätevä, koulutettu henkilökunta sekä hyvien toimintatapojen periaatteisiin perustuva laatujärjestelmä.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki niiden alueella hankitut, käsitellyt, säilytetyt tai jakeluun laitetut kudokset ovat jäljitettävissä luovuttajalta vastaanottajalle ja päinvastoin. Ihmiskudosten ja -solujen tuontia ja vientiä saavat poikkeustapauksia lukuun ottamatta harjoittaa vain hyväksytyt kudoslaitokset.

Kudosdirektiivi edellyttää, että kussakin jäsenvaltiossa on käytössä järjestelmä vakavien vaaratilanteiden ja haittavaikutusten ilmoittamiseen. Kudoslai-

toksella on oltava käytössä menettely, jolla voidaan tarvittaessa nopeasti poistaa jakelusta sellaiset ihmiskudos- tai solutuotteet, jotka eivät täytä laatu- ja turvallisuusvaatimuksia ja joiden käytöstä voisi aiheutua vakavia haittavaikutuksia tai vaaratilanteita. Nämä menettelyt kuuluvat osana ns. kudosturvatoimintaan.

Direktiivin laatu- ja turvallisuusvaatimukset sisältyvät uudistettuun kudoslakiin.

### **Kudosvalvonnan toteuttaminen**

Kudosturvallisuuslainsäädännön edellyttämien valvontatoimien toteuttaminen on osa sosiaali- ja terveysministeriön ja Lääkelaitoksen välistä tulossopimusta vuodelle 2007. Lääkelaitokselle kudoslaitosten toiminnan valvonta on uusi tehtävä, johon kuuluu muun muassa valvonta- ja lupamenettelyjen perustaminen sekä kudoslaitosten ohjaus ja neuvonta. Lääkelaitos tulee olemaan kudoslain tarkoittama lupa- ja valvonta-viranomainen niiltä osin, kun kysymys on kudosdirektiivin määräysten toimeenpanosta. Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksen asema kudoslain mukaisena lupa- ja valvontaviranomaisena säilyy muilta osin ennallaan. Kudoslaitosten ja veripalvelulaitosten toimintaa koskevat yhteisöäänökset ovat hyvin samankaltaisia ja valvonnassa on saavutettavissa tältä osin synergiaetuja.

Sosiaali- ja terveysministeriö on arvioinut kudoslaitosten lukumääräksi 50–55. Kudoslaitosten tulee hakea toimilupaa viimeistään 1.9.2007. Lääkelaitoksen tulee ratkaista lupahakemus puolen vuoden kuluessa hakemuksen jättämisestä. Lääkelaitoksen pyytäessä lisäselvityksiä hakijalta, ei lisäselvityksen antamiseen kuluvaa aikaa lueta käsitelyaikaan.

Kudoslaitokset tulevat Lääkelaitoksen säännöllisten tarkastusten piiriin. Kudoslaki edellyttää, että kudoslaitos tarkastetaan vähintään kahden vuoden välein. Lääkelaitos voi tarkastaa kudoslaitoksen myös silloin, jos laitok-

sen toiminnalla voidaan katsoa tai epäillä olevan yhteyttä ihmiskudosten tai -solujen laatuun tai turvallisuutteen vaikuttaviin vakaviin haittavaikutuksiin tai vaaratilanteisiin.

Kudoslaissa säädetään myös niistä toimenpiteistä ja sanktioista, joita säädöstenvastaisesta toiminnasta seuraa.

### **Kudoslaitosten ohjaus ja neuvonta**

Lääkelaitoksen yhtenä tehtävänä on ohjata ja neuvoa kudoslaitoksia toiminnalle asetetuista vaatimuksista. Lääkelaitos järjestää kuluvan vuoden aikana kudoslaitoksille keskustelutilaisuuden, jossa käsitellään kudosturvallisuuslainsäädännön vaatimuksia ja valvontaa.

### **Luettavaa**

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004, ihmiskudosten ja -solujen luovuttamista, hankintaa, testausta, käsittelyä, säilömistä, säilytystä ja jakelua koskevien laatu- ja turvallisuusvaatimusten vahvistamisesta.

Komission direktiivi 2006/17/EY, annettu 8 päivänä helmikuuta 2006, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY täytäntöönpanosta ihmiskudosten ja -solujen luovuttamista, hankintaa ja testausta koskevien tiettyjen teknisten vaatimusten osalta.

Komission direktiivi 2006/86/EY, annettu 24 päivänä lokakuuta 2006, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY täytäntöönpanosta siltä osin kuin on kyse jäljitettävyyssvaatimuksista, vakavista haittavaikutuksista ja vaaratilanteista ilmoittamisesta sekä ihmiskudosten ja -solujen koodaukseen, käsittelyyn, säilömiseen, säilytykseen ja jakeluun liittyvistä tiettyistä teknisistä vaatimuksista.

# WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelot 55–56

Latinankielinen nimi Latinskt namn	Englanninkielinen nimi Engliskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn
Abagovomabum	Abagovomab	Abagovomab	Abagovomabi
Acidum iodofilticum[123I]	Iodofiltic acid[123I]	Iodofiltiksyra[123I]	Jodofiltiinihappo[123I]
Aclidinii bromidum	Aclidinium bromide	Aklidinbromid	Aklidiniumbromidi
Afimoxifenum	Afimoxifen	Afimoxifen	Afimoksifeeni
Afliberseptum	Aflibersept	Aflibersept	Aflibersepti
Alcaftadinume	Alcaftadin	Alkaftadin	Alkaftadiini
Aleglitazarum	Aleglitazar	Aleglitazar	Aleglitatsaari
Alferminogenum tadenovecum	Alferminogene tadenovec	Alferminogentadenovek	Alferminogeenitadenoveekki
Amibegronum	Amibegron	Amibegron	Amibegroni
Antithrombinum alfa	Antithrombin alfa	Antitrombin alfa	Antitrombiinialfa
Apadenosonum	Apadenoson	Apadenoson	Apadenosoni
Apilimodum	Apilimod	Apilimod	Apilimodi
Aplavirocum	Aplaviroc	Aplavirok	Aplaviroki
Apricitabinum	Apricitabine	Apricitabin	Aprisitabiini
Artemisonum	Artemison	Artemison	Artemisoni
Ataciceptum	Atacicept	Atacicept	Atasisepti
Avosentanum	Avosentan	Avosentan	Avosentaani
Axitinibum	Axitinib	Axitinib	Aksitinibi
Azilsartanum	Atzilsartan	Azilsartan	Atsilsartaani
Bavituximabum	Bavituximab	Bavituximab	Bavituksimabi
Bedoradrinum	Bedoradrine	Bedoradrin	Bedoradriini
Beperminogenum perplasmidum	Beperminogene perplasmide	Beperminogenperplasmid	Beperminogeeniperplasmidi
Berectocogum alfa	Berectocog alfa	Berectokog alfa	Berectokogialfa
Bosutinibum	Bosutinib	Bosutinib	Bosutinibi
Brecanavirum	Brecanavir	Brekanavir	Brekanaviiri
Bremelanotidum	Bremelanotide	Bremelanotid	Bremelanotidi
Bucelipasum alfa	Bucelipase alfa	Bucelipas alfa	Buselipaasialfa
Camobucolum	Camobucol	Kamobukol	Kamobukoli
Capadenosonum	Capadenoson	Kapadenoson	Kapadenosoni
Capeserodum	Capeserod	Kapeserod	Kapeserodi
Casopitantum	Casopitant	Kasopitant	Kasopitantti
Catramilastum	Catramilast	Katramilast	Katramilasti
Cediranibum	Cediranib	Cediranib	Sediranibi
Celivarum	Celivarone	Celivaron	Selivaroni
Cevoglitazarum	Cevoglitazar	Cevoglitazar	Sevoglitatsaari
Darapladibum	Darapladib	Darapladib	Darapladibi
Dasatinibum	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinibi
Denaglipitum	Denaglipitin	Denaglipitin	Denaglipitiini
Denibulinum	Denibulin	Denibulin	Denibuliini
Denosumab	Denosumab	Denosumab	Denosumabi
Dexamethasoni cipeclis	Dexamethasone cipeclate	Dexametasoncipeclat	Deksametasonisipesilaatti
Dexelvucitabinum	Dexelvucitabine	Dexelvucitabin	Dekselvusitabiini
Diaplasininum	Diaplasinin	Diaplasinin	Diaplasiniini
Dilopetinum	Dilopetine	Dilopetin	Dilopetiini
Disomotidum	Disomotide	Disomotid	Disomotidi
Dutacatibum	Dutacatib	Dutakatib	Dutakatibi
Efungumabum	Efungumab	Efungumab	Efungumabi
Elocalcitolum	Elocalcitol	Elocalcitol	Elokalsitoli
Elsibucolum	Elsibucol	Elsibukol	Elsibukoli
Eltrombopagum	Eltrombopag	Eltrombopag	Eltrombopagi
Epoetin theta	Epoetin theta	Epoetin theta	Epoetiini theta
Eprodisatum	Eprodisate	Eprodisat	Eprodisaatti
Ferroquinum	Ferroquine	Ferrokin	Ferrockiini
Fimasartanum	Fimasartan	Fimasartan	Fimasartaani
Fluticasonum furoas	Fluticasone furoate	Flutikasonfuroat	Flutikasonifuroaatti
Fosalvudinum tidoxilum	Fosalvudine tidoxil	Fosalvudintidoxil	Fosalvudiiniidoksiili
Fosaprepitantum	Fosaprepitant	Fosaprepitant	Fosaprepitantti
Fospropofolum	Fospropofol	Fospropofol	Fospropofoli
Gabapentinum enacarbilum	Gabapentin enacarbil	Gabapentinenakarbil	Gabapentiinienakarbiili
Gamithromycinum	Gamithromycin	Gamithromycin	Gamitromysiini
Goxalapladiibum	Goxalapladiib	Goxalapladiib	Goksalapladiibi
Ilepatrilum	Ilepatril	Ilepatril	Ilepatriili
Imisopasemum manganum	Imisopasem manganese	Imisopasem-mangan	Imisopaseemimangaani
Inakalantum	Inakalant	Inakalant	Inakalantti
Incyclinidum	Incyclinide	Incyclinid	Insyklinidi
Indantadolum	Indantadol	Indantadol	Indantadoli
Ipilimumabum	Ipilimumab	Ipilimumab	Ipilimumabi

Iratumumabum  
 Lapaquistatum  
 Larotaxelum  
 Levonadifloxacinum  
 Lexatumumabum  
 Lificiguatum  
 Lisdexamfetaminum  
 Lobeglitazonum  
 Lodenafil carbonas  
 Lorcaserinum  
 Masilukastum  
 Mavacoxib  
 Mifamurtidum  
 Migalastatum  
 Mirodenafilum  
 Motavizumabum  
 Naproxcinodum  
 Nilotinibum  
 Nimotuzumabum  
 Obatocloxum  
 Ocrelizumabum  
 Oglemilastum  
 Olaparibum  
 Omitriptolidum  
 Orvepitantum  
 Ovemotidum  
 Ozarelixum  
 Pafuramidinum  
 Paquinimodum  
 Parogrelilum  
 Pazopanibum  
 Pramiconazole  
 Prinaberelum  
 Relacatibum  
 Rilapladibum  
 Rilonaceptum  
 Rolipoltidum  
 Romidepsinum  
 Rosabulinum  
 Rotigaptidum  
 Sagopilonum  
 Sapacitabinum  
 Simotaxelum  
 Sitagliptinum  
 Sodelglitazarum  
 Sofigatranum  
 Sontuzumabum  
 Sotirimodum  
 Stamulumabum  
 Succinobucolum  
 Tadosizumabum  
 Talotrexinum  
 Taribavirinum  
 Telaprevirum  
 Tezampanelum  
 Ticagrelorum  
 Tigapotidum  
 Tipelukastum  
 Tiplasininum  
 Tomopenemum  
 Tramiprosatum  
 Transferrinum aldifitoxum  
 Tucotuzumabum celmoleukinum  
 Tylvalosinum  
 Vabicaserinum  
 Vapitadinum  
 Velaferminum  
 Veliflaponum  
 Verpasepum caltespenuum  
 Vicrivirocum  
 Volinanserinum  
 Vorinostatium  
 Zibotentanum  
 Zotarolimium

Iratumumab  
 Lapaquistat  
 Larotaxel  
 Levonadifloxacin  
 Lexatumumab  
 Lificiguat  
 Lisdexamfetamine  
 Lobeglitazon  
 Lodenafil carbonate  
 Lorcaserin  
 Masilukast  
 Mavacoxib  
 Mifamurtide  
 Migalastat  
 Mirodenafil  
 Motavizumab  
 Naproxcinod  
 Nilotinib  
 Nimotuzumab  
 Obatoclax  
 Ocrelizumab  
 Oglemilast  
 Olaparib  
 Omitriptolide  
 Orvepitant  
 Ovemotid  
 Ozarelix  
 Pafuramidine  
 Paquinimod  
 Parogrelil  
 Pazopanib  
 Pramiconazole  
 Prinaberel  
 Relacatib  
 Rilapladib  
 Rilonacept  
 Rolipoltid  
 Romidepsin  
 Rosabulin  
 Rotigaptide  
 Sagopilone  
 Sapacitabine  
 Simotaxel  
 Sitagliptin  
 Sodelglitazar  
 Sofigatran  
 Sontuzumab  
 Sotirimod  
 Stamulumab  
 Succinobucol  
 Tadosizumab  
 Talotrexin  
 Taribavirin  
 Telaprevir  
 Tezampanel  
 Ticagrelor  
 Tigapotide  
 Tipelukast  
 Tiplasinin  
 Tomopenem  
 Tramiprosate  
 Transferrin aldifitox  
 Tucotuzumab celmoleukin  
 Tylvalosin  
 Vabicaserin  
 Vapitadine  
 Velafermin  
 Veliflapon  
 Verpasep caltespen  
 Vicriviroc  
 Volinanserine  
 Vorinostat  
 Zibotentan  
 Zotarolimus

Iratumumab  
 Lapakistat  
 Larotaxel  
 Levonadifloxacin  
 Lexatumumab  
 Lificiguat  
 Lisdexamfetamin  
 Lobeglitazon  
 Lodenafilkarbonat  
 Lorkaserin  
 Masilukast  
 Mavacoxib  
 Mifamurtid  
 Migalastat  
 Mirodenafil  
 Motavizumab  
 Naproxcinod  
 Nilotinib  
 Nimotuzumab  
 Obatoklax  
 Okrelizumab  
 Oglemilast  
 Olaparib  
 Omitriptolid  
 Orvepitant  
 Ovemotid  
 Ozarelix  
 Pafuramidin  
 Pakinimod  
 Parogrelil  
 Pazopanib  
 Pramikonazol  
 Prinaberel  
 Relakatib  
 Rilapladib  
 Rilonacept  
 Rolipoltid  
 Romidepsin  
 Rosabulin  
 Rotigaptid  
 Sagopilon  
 Sapacitabin  
 Simotaxel  
 Sitagliptin  
 Sodelglitazar  
 Sofigatran  
 Sontuzumab  
 Sotirimod  
 Stamulumab  
 Succinobukol  
 Tadosizumab  
 Talotrexin  
 Taribavirin  
 Telaprevir  
 Tezampanel  
 Tikagrelor  
 Tigapotid  
 Tipelukast  
 Tiplasinin  
 Tomopenem  
 Tramiprosat  
 Transferrinaldifitox  
 Tukotuzumabcelmoleukin  
 Tylvalosin  
 Vabikaserin  
 Vapitadin  
 Velafermin  
 Veliflapon  
 Verpasep kaltespen  
 Vikrivirok  
 Volinanserine  
 Vorinostat  
 Zibotentan  
 Zotarolimus

Iratumumabi  
 Lapakistaatti  
 Larotakseli  
 Levonadifloksasiini  
 Leksatumumabi  
 Lifisiguatti  
 Lisdeksamfetamiini  
 Lobeglitatsoni  
 Lodenafilikarbonaatti  
 Lorkaseriini  
 Masilukasti  
 Mavakoksibi  
 Mifamurtidi  
 Migalastaatti  
 Mirodenafiili  
 Motavitsumabi  
 Naproksisinodi  
 Nilotinibi  
 Nimotutsumabi  
 Obatoklaksi  
 Okrelitsumabi  
 Oglemilasti  
 Olaparibi  
 Omitriptolidi  
 Orvepitantti  
 Ovemotidi  
 Otsareliksi  
 Pafuramidiini  
 Pakinimodi  
 Parogreliili  
 Patsopanibi  
 Pramikonatsoli  
 Prinabereeli  
 Relakatibi  
 Rilapladibi  
 Rilonasepti  
 Rolipoltidi  
 Romidepsiini  
 Rosabuliini  
 Rotigaptidi  
 Sagopiloni  
 Sapasitabiini  
 Simotakseli  
 Sitagliptiini  
 Sodelglitatsaari  
 Sofigatraani  
 Sontutsumabi  
 Sotirimodi  
 Stamulumabi  
 Suksinobukoli  
 Tadositsumabi  
 Talotreksiini  
 Taribaviriini  
 Telapreviiri  
 Tetsampaneeli  
 Tikagrelori  
 Tigapotidi  
 Tipelukasti  
 Tiplasiniini  
 Tomopeneemi  
 Tramiprosaatii  
 Transferrinialdifitoksi  
 Tukotutsumabiselmoleukiini  
 Tylvalosiini  
 Vabikaseriini  
 Vapitadiini  
 Velafermiini  
 Veliflaponi  
 Verpasepikaltespeeni  
 Vikriviroki  
 Volinanseriini  
 Vorinostaatti  
 Tsibotentaaani  
 Tsotarolimuuksi

# Terveydenhuollon oikeusturvakeskus ohjaa ja valvoo

Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksessa vieraili äskettäin toimittajia, ja keskustelimme siitä, millaisena toimittajat TEOn näkevät. Ensimmäiseksi heille tulivat mieleen mielentilalausunnot ja toiseksi jotkut kohujutut, kun lääkäreiltä on otettu oikeuksia pois. Nämä ovatkin niitä uutisia, joiden yhteydessä TEO on paljolti näkynyt julkisuudessa. Yleisö on median välityksellä seurannut rikostapausta ja TEO päättää jutun antamalla mielentilalausunnon rikoksen tekijästä ja passittamalla tämän hoitoon, tai julkislääkäri saa ansioidensa mukaan ja menettää oikeutensa toimia lääkärinä.

Itse olemme määritelleet toiminta-ajatuksemme seuraavasti: *TEO edistää ohjauksen ja valvonnan keinoin palvelujen laatua ja oikeusturvan toteutumista sosiaali- ja terveydenhuollossa.* Nykyään jokaisella itseään kunnioittavalla viranomaisellakin on tunnuslause eli slogan. Meillä se kuuluu: *TEO – hyvän, eettisesti kestävä ja yhdenvertaisen terveydenhuollon puolesta.*

TEOa on monesti kutsuttu terveydenhuollon lupa- ja valvontaviranomaiseksi. Se myöntääkin monenlaisia lupia. Ammatinharjoittamiseen liittyen laillistimme tai myönsimme luvan ammatinharjoittamiseen viime vuonna yli 6 000:lle terveydenhuollon ammattihenkilölle. Oikeuksia käyttää tiettyjä terveydenhuollon ammattinimikkeitä myönsimme yli 7 000. Kaikkiaan terveydenhuollon ammattihenkilöiden Terhikki-rekisterissä on yli 330 000 terveydenhuollon ammattihenkilön rekisteritiedot. TEOn tehtävät eivät pääty siihen, että ammattihenkilöt saadaan rekisteröityä. Terhikistä pyydetään koko ajan erilaisia todistuksia esimerkiksi työpaikkaa varten samoin kuin

tietoja ammattihenkilöiden työskentelyn moitteettomuudesta. Muualta kuin EU-maista Suomeen pyrkivät terveydenhuollon ammattihenkilöt teettävät usein paljon työtä, kun heidän suorittamiaan tutkintoja verrataan meillä vaadittuihin tutkintoihin ja muutenkin selvitetään henkilöiden edellytyksiä toimia esimerkiksi lääkärinä Suomessa.

Muitakin lupia myönnämme. Tietyissä tapauksissa lupa raskauden keskeyttämiseen on haettava Terveydenhuollon oikeusturvakeskukselta. Näitä lupia varten kokoontuu raskaudenkeskeyttämis- ja sterilisointiasioiden lautakunta joka tiistai ja torstai. Viime vuonna myönsimme 889 raskaudenkeskeyttämislupaa. TEOn myöntämät sterilisointiluvat ovat jo melkein historiaa; yksittäisiä lupia myönnetään silloin tällöin.

Syyskuussa tulee voimaan laki hedelmöityshoidosta. Sen mukaan hoidon antaminen samoin kuin sukuolujen ja alkioiden varastointi ovat luvanvaraista toimintaa. Näitäkin rekistereitä ylläpitää ja lupia myöntää TEO.

## Entä sitten se valvonta?

TEO on syntymästään saakka ohjannut ja valvonut yksittäisten terveydenhuollon ammattihenkilöiden toimintaa lähinnä kantelujen ja erilaisten ilmoitusten perusteella. Kanteluja tekevät potilaat itse tai heidän omaisensa. TEO käsittelee ne silloin, kun ne koskevat potilaan kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen johtanutta hoitovirhe-epäilyä. Muut kantelut käsitellään lääninhallituksissa. Viime vuonna TEOn selvitettyäksi tuli 267 kantelua. Terveydenhuollon ammattihenkilöitä koskevat ilmoitukset tulevat esimerkiksi apteekkeilta, työnantajil-

ta, tuomioistuimilta tai poliisilta. Esimerkiksi apteekki voi ilmoittaa, että lääkäri Topi Tohtori määrää kovin suuria määriä keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä, jolloin TEO ryhtyy selvittämään tohtorin toimien asianmukaisuutta. Tai työnantaja epäilee jonkun lääkärin tai hoitajan työkykyä vaikkapa sairauden tai alkoholin käytön takia; näitäkin asioita TEossa selvitetään. Viime vuonna TEOn käsiteltäväksi tuli yhteensä 660 ammattihenkilöiden valvontaan liittyvää kantelua, ilmoitusta ja lausuntopyyntöä. Kymmenen vuotta aikaisemmin niitä tuli yli puolet vähemmän, alle kolme sataa.

TEO siis valvoo terveydenhuollon ammattihenkilöitä, mutta samalla se ohjaa heitä. Jokainen valvontatapa selvitetään asian tuntijoiden kanssa tarkkaan ja asianosaiset ammattihenkilöt ja mahdollisesti heidän esimiehensä saavat tarvittaessa esimerkiksi huomautuksen, jossa toiminnan epäkohdat käydään läpi ja kiinnitetään huomiota oikeaan tapaan toimia. Vuosittain kanteluratkaistuista tehdään lyhennelmäjulkaisu, joka lähetetään terveydenhuollon kentälle ja josta toivon mukaan terveydenhuollon toimintayksiköt ottavat oppia omaan toimintaansa.

Terveydenhuollon ammattihenkilön virheellinen tai moitittava toiminta ei aina ole pelkästään hänen oma syynsä. Asiaan voivat vaikuttaa vaikkapa sairaalan huonosti suunnitellut toimintakäytännöt, jotka yhdessä kiireen kanssa altistavat virheille. Silloin on aika kohtuutonta, että moitteet tulevat pelkästään yksittäisille työntekijöille.

Tähän tuli muutos viime vuoden syyskuussa, kun TEOn ohjaus ja valvonta laajeni koskemaan myös terveydenhuollon toi-

mintayksiköitä. Samalla TEO:n tehtäväksi tuli koordinoida lääninhallitusten sosiaali- ja terveysosastojen suorittamaa terveydenhuollon ohjausta ja valvontaa. Tässä on tavoitteena se, että ihmiset eri puolilla Suomea saisivat yhdenmukaista hoitoa, ja sitä koskevat valitukset käsiteltäisiin samojen periaatteiden mukaan joka läänissä.

Tehtäväkuvansa mukaisesti TEO kiinnittää tulevaisuudessa entistä enemmän huomiota ehkäisevään toimintaan ja ohjaukseen, joka parantaa terveydenhuollon turvallisuutta ja laatua sekä vähentää epäasiallista toimintaa ja sitä kautta toivottavasti myös kanteluiden ja muiden valitusasioiden määrää.

Tämän vuoden painoalueiksi olemme ohjauksen ja valvonnan puolella ottaneet hoitotakuun toteutumisen, lääkehoidon, yksityisen terveydenhuollon lupahallinnon yhdenmukaistamisen sekä vanhustenhuollon. Teemme tiivis-

tä yhteistyötä lääninhallitusten kanssa ja tarkastelemme yhdessä työmme tuloksia neljännesvuosittain myös julkisuudessa.

TEO toimii myös valtionavustuksia jakavana viranomaisena. Viime vuonna myönsimme sairaanhoitopiireille valtionavustuksia rikoksen esitutkintaan liittyviin lasten ja nuorten oikeuspsykiatriin tutkimuksiin yhteensä melkein 900 000 euroa. Kysymyksessä olivat alle 16-vuotiaille nuorille ja lapsille oikeuden tai syyttäväviranomaisten pyynnöstä tehdyt oikeuspsykiatriset tutkimukset tapauksissa, joissa epäillään seksuaalista hyväksikäyttöä tai pahoinpitelyä.

Ai niin, ne mielentilalausunnot ja ammatinharjoittamisoikeuksien poistamiset, joista juttu alkoi. Viime vuonna annoimme oikeusistuimille yli 130 mielentilalausuntoa. Lisäksi annoimme lokakuussa laajentuneen tehtäväkuvamme mukaisesti vaarallisuusarvioita sellaisista rikoksen-

tekijöistä, jotka on tuomittu suorittamaan koko rangaistusaika ja jotka 5/6 siitä suoritettuaan ovat hakenneet ehdonalaan vapautteen pääsyä. Ammatinharjoittamisoikeuksia rajoitimme tai poistimme 24 terveydenhuollon ammattihenkilöltä. Lisäksi kiinnitimme huomiota toimintaan 43 tapauksessa, huomautimme 26 tapauksessa ja annoimme kirjallisen varoituksen neljälle.

Kun muutama kuukausi sitten siirryin sosiaali- ja terveysministeriön viestinnästä TEO:n tiedottajaksi, jotkut ihmettelivät, miksi lähdin hektiseltä näköalapaikalta TEOon. Tarjottiinpa minulle seriffin lätkeä ja asettakin työvälineiksi tähän valvovaan poliisivirastoon. Voin vakuuttaa, että olen tullut dynaamiseen, kasvavaan virastoon, jonka haasteet terveydenhuollon eriytyvässä kentässä ja tulevaisuudessa ehkä sosiaalihuollon puolellakin eivät ole vähäiset.

*Tarja Tamminen, tiedottaja, TEO*

## Tutkijat tyytyväisiä kliinisten lääketutkimusten ilmoitusmenettelyyn

Kahdentoista kysymyksen patterilla mitattuna lääketutkimuksia suorittavat tahot olivat valtaosin tyytyväisiä Lääkelaitoksen kliinisten lääketutkimusten jaoston valvontatoimiin. Sadan kliinisen lääketutkimusvalvonnan asiakkaan kouluarvosana lääketutkimusten valvonnasta oli keskiarvoltaan 8+. Neuvontaa ja palveluallttiutta kiitetään, mutta EU:n EudraCT-lomakkeen täyttämistä pidetään vaikeana. Sähköisen asioimisen lisäämiseen suhtaudutaan myönteisesti.

Kliinisten lääketutkimusten jaosto järjesti nettikyselyn uusien kliinisten lääketutkimusten yhteyshenkilöille (n=151). Kysymykset koskivat valvontatoimien sisältöä sekä laatua. Kahteen kysymykseen sai kommentoida vapaasti. Osassa kysymyksistä tiedusteltiin ilmoitusmenettelyyn liittyviä kokemuksia. Viiteen kysymykseen vastaaja sai antaa yleisempää palautetta. Lisäksi kysyttiin toiveita kirjeenvaihtotavasta (sähköposti vs. posti). Vastajat edustivat sekä lääkeyrityksiä että muita kuin kaupallisia tutkijoita.

### Vastaukset ilmoitusmenettelystä ja asiakasneuvonnasta

Kliinisten lääketutkimusten ilmoitusmenettelyä ei keskimäärin pidetty vaikeana, mutta neljäsosa tutkijoista koki ilmoitusmenettelyn vaikeaksi ja 30 % melko vaikeaksi. Yritysten vastaajat pitivät taas menettelyä melko helppona (43 %). Kolmatta vuotta käytössä oleva EU:n EudraCT-ilmoituslomakkeen käyttöä koskevat vastaukset jakoivat mielipiteet selkeämmin. Lähes puolet tutkijoista piti lomakkeen täyttämistä vaikeana ja vielä 30 % melko vaikeana. Ammatikseen lomaketta täyttävät yritysasiakkaat arvioivat työn selvästi helpommaksi.

Lääkelaitoksen neuvonta lomakkeen täyttämässä nähtiin keskimäärin melko tasaisen riittävänä sekä lääkeyritysten että tutkijoiden parissa. Lääkelaitoksen verkkosivuja pidettiin melko selkeinä, mutta muille kuin yrityksille sivut jäivät keskimäärin sekavimpina mieleen. Todennäköisesti lääkeyritykset ovat tottuneempia käyttämään viranomaisten verkkosivuja kuin tutkijat. Verkkosivujen tietomäärä tyydytti vastaajien tiedontarpeen pääosin. Sivuille toivottiin käytännönläheistä *Kysymyksiä ja vastauksia* -osiota ja erilisiä yksinkertaistettuja ohjeita tutkijalähtöisiin tutkimuksiin. Tosin kyseiset ohjeet löytyvät jo sivuilta.

### Asiakaspalvelumaine

Valvontatoiminnan asiantuntevuudelle vastaajat antoivat hyvän tai melko hyvän arvosanan 88 %:ssa vastauksissa. Yrityksen edustajat ja tutkijat olivat samaa mieltä asiassa. Muu kuin ilmoituksen täyttämistä koskeva ohjeistus ja neuvonta koettiin niin tutkijoiden kuin yritysten edustajien taholla tyydyttävän riittäväksi yli 55 %:ssa vastauksista. Vapaissa kommentissa etenkin useat yritysten edustajat kiittivät



valvontahenkilökunnan asiantuntevaa ja ystävällistä henkilökohtaista palvelua sekä helppoa lähestyttävyyttä. Tutkijoiden sanallisissa vastauksissa toistui huoli byrokratian määrästä ja EudraCT-lomakkeen täyttöongelmista.

### Sähköinen asiointi

Vastaajista 83 % kertoi haluavansa Lääkelaitokselta tiedon ilmoituksen vastaanottamisesta sähköpostilla nykyisen kirjeen sijaan. Tutkijat olivat keskimäärin halukkaampia siirtymään laajemmin sähköpostitse tapahtuvaan kirjeenvaihtoon, mutta yritykset haluavat mm. tiedon ilmoituksensa käsittelystä tavallisella kirjeellä (57 %).

### Johtopäätöksiä

- o Vastaisuudessa ilmoituksen vastaanotto voidaan vahvistaa sähköpostitse, mikä aikaistaa tiedonsaantia.
- o Kliinisiä lääketutkimuksia koskevien tietojen ja ohjeiden löytymistä Lääkelaitoksen verkkosivuilta pyritään selventämään.
- o Asiakaskysely uusitaan kliinisiä lääketutkimuksia koskevan uuden määräyksen voimaantulon jälkeen ensi vuonna asiakastytyväisyyden kehityksen mittaamiseksi.

Pekka Eräkö

## Lääkelain patenttipykälät ja lääkevaihto

Lääkevaihto eli geneerinen substitutio alkoi Suomessa huhtikuussa 2003. Lääkelaitos sai uuden tehtävän ts. laatia luettelon myyntiluvallisista keskenään vaihtokelpoisista lääkevalmisteista, joiden vaikuttava aine ja määrä ovat samat ja jotka ovat keskenään biologisesti samanarvoisia.

Helmikuun alussa 2006 voimaan tulleen lääkelain muutoksen (57 c §:n 1 ja 2 kohdat) perusteella vaihtokelpoisten luetteloon ei enää saanut sisällyttää lääkevalmisteita, joiden valmistukseen käytettyjä lääkeaineita (vaikuttavia aineita) suojaa voimassa oleva menetelmäpatentti sekä viidessä Euroopan talousalueeseen kuuluvassa valtiossa voimassa oleva tuotepatentti tai lisäsuojatodistus. Suomen lakien

mukaan näillekin lääkevalmisteille voidaan myöntää myyntilupa ja ne saa tuoda markkinoille (esim. jos lääkeaine on valmistettu eri menetelmällä eikä sillä ole tuotepatenttia Suomessa). Lääkärin harkinnassa kyseiset rinnakaisvalmisteet ovat vaihtoehtoja alkuperäislääkkeelle, vaikka ne on suljettu pois automaattisen lääkevaihdon piiristä.

Lakimuutoksen edellyttämiä selvityksiä patenttien ja lisäsuojatodistusten voimassa olosta on toimitettu Lääkelaitokselle 113 vaikuttavasta aineesta tai aineyhdistelmästä. Kyseisten selvitysten takia vaihtokelpoisten valmisteiden luettelosta on vuoden aikana poistettu yhteensä 300 lääkevalmistetta. Luetteloon on jäänyt ottamatta 150 valmistetta, jotka

täyttävät laissa säädetty poissulkukriteerit.

Uudet säännöt näyttävät siirtävän lääkevaihdon alkua joillakin valmisteilla muutamalla kuukaudella ja monilla lääkevalmisteilla useilla vuosilla. Keskimäärin lääkevaihto siirtyy patenttien huomioon ottamisen vuoksi yli kolmella vuodella ja pisimmillään yli seitsemällä vuodella.

Vaihtokelpoisten luettelo perustuu myyntiluvan saaneisiin lääkevalmisteisiin ja tällä hetkellä luettelossa on yhteensä 3 367 lääkevalmistetta. Kaikkia myyntiluvan saaneita valmisteita ei kuitenkaan tuoda kauppaan Suomessa. Näin lienee eräiden luettelosta poisjääneidenkin valmisteiden kohdalla.

Risto Salmi ja Olavi Tokola

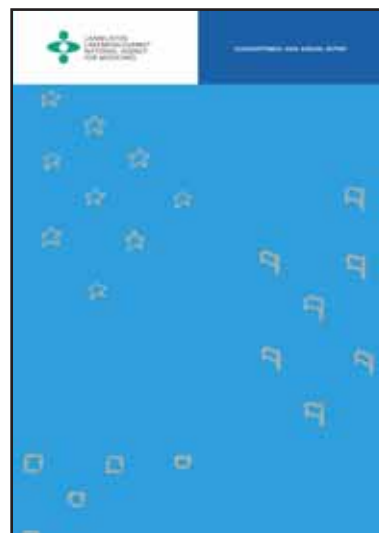


Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) 2007 on julkaistu. Tilaa lisäkappaleita sähköpostiosoitteella [tilaukset@laakelaitos.fi](mailto:tilaukset@laakelaitos.fi)



Lääkelaitoksen vuosikertomus vuodelta 2006 on valmistunut. Lisäkappaleita voit tilata sähköpostiosoitteella [viestinta@laakelaitos.fi](mailto:viestinta@laakelaitos.fi)

Lääkelaitoksen vuosikertomus vuodelta 2006 on valmistunut. Lisäkappaleita voit tilata sähköpostiosoitteella [viestinta@laakelaitos.fi](mailto:viestinta@laakelaitos.fi)



## Trilostaani

Vetoryl 30 mg, 60 mg ja 120 mg kapseli koiralle  
Arnolds Veterinary Products Ltd, Britannia

Vetoryl on trilostaania sisältävä eläinlääkevalmiste koiran aivolisäke- tai lisämunuaisperäisen lisämunuaiskuoren liikatoiminnan (hyperadrenokortikismi) hoitoon. Hyperadrenokortikismin hoitoon koiralla on perinteisesti käytetty mitotaania, lisäksi kirjallisuudessa (1) mainitaan muita vaihtoehtoisia lääkkeitä, kuten ketokonatsoli tai selegiliinihydrokloridi. Vetoryl on kuitenkin ensimmäinen myyntiluvan eläinlääkkeenä saanut valmiste koiran Cushingin oireyhtymän hoitoon. Valmisteen etuina mitotaaniin nähden ovat leveämpi turvallisuusmarginaali ja parempi käyttäjäturvallisuus, sekä koiralle sopivat kapselivahvuudet.

### Farmakologia

Trilostaanin farmakodynamiikkaa on kuvattu jo 1960-luvulla. Se on rakenteeltaan steroidi, joka estää 3- $\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasi-isomeraasia palautuvasti glukokortikoidien ja aldosteronin muodostumista. Lisäksi trilostaani antagonisoi adrenokortikotrooppista hormonia (ACTH). Trilostaanilla ei ole vaikutuksia keskushermostoon eikä verenkiertoelimistöön. Trilostaanilla ei ole estrogeenista, progestageenista tai androgeenista vaikutusta, eikä myöskään glukokortikoidivaikutuksia. Sen sijaan trilostaani aiheuttaa progesteronitasojen laskua aiheuttamalla sekundaarisesti

häiriötä sukurauhasten steroidien muodostumisessa. Valmisteen käyttö tiineillä ja imettävillä nartuilla on vasta-aiheinen. Trilostaani imeytyi hyvin ruoansulatuskanavasta rotalla, mutta koiralla todettiin kinetiikassa huomattavia yksilökohtaisia eroja. Samanaikainen ruoan antaminen lisää imeytymistä hieman, ja valmiste suositellaankin antamaan ruokinnan yhteydessä. Trilostaanin huippupitoisuudet plasmassa todetaan 0,5–2,5 tunnissa kerta-annostuksen jälkeen, ja puoliintumisaika on noin 3–4 tuntia. Merkittävin metaboliitti on ketotrilostaani, jonka kinetiikka noudattelee trilostaanin profiilia. Kumpikaan ei keräänny elimistöön. Trilostaani erittyy rotalla pääasiallisesti ulosteeseen ja apinalla tasapuolisesti sekä virtsaan että ulosteeseen. Erityyminen koiralla ei ole tietoa.

### Turvallisuus ja yhteisvaikutukset

Trilostaanin kerta-annoksen toksisuus on vähäinen. Sillä ei ole todettu mutageenista tai karsinogeenista potentiaalia. Sen sijaan trilostaanilla on keskenmenoa aiheuttava vaikutus ilmeisesti sekundaaristen progesteronitasoa laskevien ominaisuuksien vuoksi. Valmisteyhteenvedossa on huomioitu tämä varoituksessa, ettei raskaana olevien naisten tulisi käsitellä valmistetta. Lääke-muoto on kova kapseli, joten

käyttäjän altistuminen trilostaanille on minimoitu. Kapselia ei saa jakaa, vaan koiran annoksen räätälöimisessä tulee käyttää tarvittaessa useampaa valmistevahvuutta.

Kohde-eläinlajeilla siedettävyyttä oli tutkimuksissa hyvä. Todettuja haittavaikutuksia olivat heikentyneet ruokahalu, oksentelu, ripuli ja letargia. Koska samanlaisia oireita nähdään myös lisämunuaiskuoren vajaatoiminnassa (hypoadrenokortikismi), joka on valmisteen mahdollinen haittavaikutus, tulee koiran vastetta lääkitykseen seurata tiuhaan ACTH-stimulaatiotestien etenkin lääkityksen aloittamista seuraavina viikkoina ja kuukausina. Toisaalta tutkimuksissa havaittiin myös, että valmistetta saavilla koirilla voi olla ns. ei-responsiivinen ACTH-vaste ilman klinisiä oireita. Valmisteyhteenvedo on laadittu näiltä osin eläinlääkärille mahdollisimman yksityiskohtaiseksi. Tutkimuksissa havaittiin hoidon jatkuessa pidempään, että koirien lisämunuaiset suurenivat ja kaihaisuus muuttui kuvantamisessa. Nodulaarisen hyperplasian merkitys jäi myyntilupaa edeltävissä tutkimuksissa avoimeksi. Lisätutkimukset ovat tarpeen sen selvittämiseksi, voiko pitkäaikainen trilostaanilääkitys aiheuttaa nodulaarisen hyperplasian muuttumisen neoplastiseksi muutokseksi. Satunnaisesti käytön yhteydessä on raportoitu lisämunuaisten nekroosia ja äkkikuolemia.

Valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Hoitavan eläinlääkärin tulee huomioida sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä Cushing-koirilla mahdollinen hyperkalemian riski.

### Teho

Kliinisten kenttätutkimusten eläinmateriaali kuvastaa hyvin Suomenkin Cushing-koirien populaatiota: koirat olivat iäkkäitä, edustivat pienikokoisia rotuja ja suurin osa kärsi aivolisäkeperäisestä hyperadrenokortikismista. Tutkimuksissa ei käytetty vertailuryhmää, koska myyntiluvallista positiivista kontrollivalmistetta ei ole, ja negatiivista kontrolliryhmää ei pidetty eettisesti hyväksyttävä. Trilostaanilääkitystä annettiin kolmea eri aloitusannostaso: 3 mg/kg tai 6 mg/kg kerran päivässä tai 2 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Koirat tutkittiin 9–12 päivää, 4, 12 ja 24 viikkoa lääkeytyksen aloittamisen jälkeen. Tällöin koirille tehtiin ACTH-stimulaatiotesti 4–6 tuntia lääkeytyksen jälkeen, otettiin verinäytteitä biokemiallisia ja hematologisia tutkimuksia varten sekä suoritettiin eläinlääkärin ja omistajan lääkeytyksen tehon arviot. Lääkeannosta korjattiin yksilöllisesti ACTH-stimulaatiotestien tuloksien ja kliinisten oireiden perusteella. Tutkimukset päättyivät 24 viikon jälkeen.

Koirien ACTH-vaste korjaantui merkittävästi jo 9–12 päivässä, ja vaste säilyi tutkimuksen loppuun saakka. Sairausten oireet väistyivät merkittävästi 4 viikossa suurimmalla osalla koirista. Polydipsia, joka on koiralla kenties tavanomaisin hyperadrenokortikismin oire, hävisi suurimmalla osalla koirista jo 9–12 päivässä. Hematologiset ja bioke-

mialliset parametrit korjaantuivat vähitellen tutkimuksen aikana viitaten myös sairauden väistymiseen. Hitaimmin korjaantuivat letargia, läähätys ja ihomuutokset. Vaste lääkitykselle ei eronnut aivolisäke- tai lisämunuaiskuoriperäisten tapauksien välillä.

Tulosten perusteella 6 mg/kg kerran päivässä oli sopiva aloitusannos, mutta osalle koirista annosta jouduttiin korjaamaan. Sopiva annoshaitari oli 2–10 mg/kg/päivä. Tutkimustulokset ja kirjallisuus tukivat kerran päivässä -annostuksen riittävyyttä.

Valmisteen siedettavuus kenttätutkimuksissa oli hyvä. Muutama koira poistettiin tutkimuksesta kohonneiden munuaisarvojen vuoksi. Polydipsian korjaantumisessa piilevä munuaisten vajaatoiminta saattaa ilmentyä kliiniseksi.

### Kirjallisuus

1. Reusch, CE.  
Hyperadrenocorticism kirjassa  
Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ ja Feldman EC, 6. painos Elsevier Inc 2005, s. 1592–1610.
2. <http://www.vmd.gov.uk/ UKPARs>

## Cephloplex-rokotteen käyttö päättyy

Tämä inaktivoitu adenovirusrokote, United Vaccines, USA, on tarkoitettu kettujen aktiiviseen immunisointiin tarttuvaa enkefaliittia vastaan. Rokotteen käyttö on ollut kuluneen vuoden aikana hyvin maltillista. Cephloplex-rokotteen valmistus on lopetettu, ja Eviran varastossa oleva rokoteerä vanhenee 19.7.2007. Lääkelaitoksen tietojen mukaan korvaavaa valmistetta ei ole. Eläinlääkäreiden toivotaan ottavan huomioon, että Evira ei toimita rokotetta kyseisen päivämäärän jälkeen, vaan hävittää jäljellä olevat pakkaukset käyttöajan päätyttyä.

Tita-Maria Muhonen